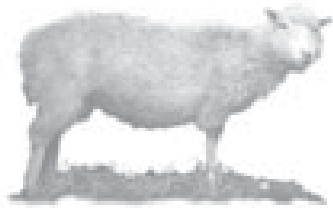
# 50 ideias genética

## que precisa mesmo de saber

Mark Henderson

# 50 Ideias de Genética que precisa mesmo de saber



Mark Henderson

Tradução de Isabel Ferro Mealha e Eduarda Melo Cabrita

Revisão científica de Professora Dr.ª Luiza Granadeiro, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior

D. QUIXOTE

# Índice

**Introdução** *3*

GENÉTICA CLÁSSICA

**01 A teoria da evolução** *4*
**02 As leis da hereditariedade** *8*
**03 Genes e cromossomas** *12*
**04 A genética da evolução** *16*
**05 Mutação** *20*
**06 Reprodução** *24*

BIOLOGIA MOLECULAR

**07 Genes, proteínas e ADN** *28*
**08 A dupla hélice** *32*
**09 Decifrar o código genético** *36*
**10 Engenharia genética** *40*

O GENOMA

**11 Descodificação do genoma** *44*
**12 O genoma humano** *48*
**13 As lições do genoma** *52*

NATUREZA E FACTORES AMBIENTAIS

**14 Determinismo genético** *56*
**15 Genes egoístas** *60*
**16 Tábua rasa** *64*
**17 Natureza através de factores ambientais** *68*

GENES E DOENÇA

**18 Doenças genéticas** *72*
**19 À caça dos genes** *76*
**20 Cancro** *80*
**21 Super-bactérias** *84*

REPRODUÇÃO, HISTÓRIA E COMPORTAMENTO

**22 Genética comportamental** *88*
**23 Inteligência** *92*
**24 Raça** *96*
**25 História da Genética** *100*
**26 Genealogia genética** *104*
**27 Genes sexuais** *108*
**28 A extinção dos homens?** *112*
**29 A guerra dos sexos** *116*
**30 Homossexualidade** *120*

TECNOLOGIAS GENÉTICAS

**31 Impressão digital genética** *124*
**32 Organismos geneticamente modificados** *128*
**33 Animais geneticamente modificados** *132*
**34 Biologia evolutiva do desenvolvimento** *136*
**35 Células estaminais** *140*
**36 Clonagem** *144*
**37 Clonagem de seres humanos** *148*
**38 Terapia génica** *152*
**39 Testes genéticos** *156*
**40 Medicamentos feitos à medida** *160*
**41 Bebés à medida** *164*
**42 Admiráveis mundos novos** *168*
**43 Genes e seguradoras** *172*
**44 Patentear os genes** *176*

GENÉTICA MODERNA

**45 ADN lixo** *180*
**46 Variação do número de cópias** *184*
**47 Epigenética** *188*
**48 A revolução do ARN** *192*
**49 Vida artificial** *196*
**50 Normalidade? O que é isso?** *200*

**Glossário** *204*

**Índice remissivo** *207*

# Introdução

Atravessa-se actualmente uma era revolucionária na área do conhecimento sobre os seres humanos. A partir do momento em que o raciocínio humano se tornou mais complexo, o Homem quis saber mais sobre a sua origem, comportamento e saúde, interrogando-se até sobre o que levaria os seres humanos, tão semelhantes entre si, a ter personalidades diversas e únicas. Ramos variados do saber como a Filosofia, a Psicologia, a Biologia, a Medicina, a Antropologia e, até mesmo, a Religião procuraram respostas para estas questões, tendo, em certa medida, sido bem sucedidos. No entanto, até há bem pouco tempo, faltava uma peça fundamental no *puzzle* indispensável ao conhecimento de todos os aspectos da existência humana, ou seja, faltava desvendar o código genético do Homem.

A genética é uma ciência jovem. Foi há pouco mais de 50 anos que Francis Crick e James Watson descobriram o «segredo da vida» – a estrutura da molécula de ADN na qual se encontram as instruções celulares dos organismos. A primeira versão, incompleta, do genoma humano só foi tornada pública em 2001. Contudo, este ramo do conhecimento, ainda a dar os primeiros passos, já começou a mudar a maneira como entendemos a vida na Terra e simultaneamente a tecnologia genética está também a transformar o nosso modo de vida.

A genética veio trazer um novo entendimento à história do ser humano, provando a teoria do evolucionismo e permitindo descobrir como é que os primeiros homens vieram de África. Trouxe igualmente novas ferramentas que permitem à ciência forense ilibar inocentes e provar a culpa de criminosos. A genética explica como a individualidade é forjada pela natureza e pelo nosso modo de vida. Estamos perante uma nova era da genética medicinal, com promessas de tratamento adequado ao perfil genético de cada doente, o recurso a tecidos criados a partir de células estaminais, à terapia génica para corrigir mutações perigosas e testes que identificam riscos de saúde hereditários, oferecendo a possibilidade de os reduzir.

Por outro lado, estas oportunidades fantásticas levantam preocupações de ordem ética. Questões como engenharia genética, clonagem, discriminação genética e bebés feitos à medida parecem sugerir que a sigla ADN não significa apenas ácido desoxirribonucleico, mas antes abre a porta à controvérsia.

Todo o ser humano é, obviamente, bem mais do que a soma dos seus genes. Sabe-se agora que outras partes do genoma, como os segmentos a que outrora se chamava pejorativamente ADN lixo, revestem de enorme importância. E, à medida que se aprofundam os conhecimentos sobre genética, aumenta a compreensão sobre outros factores igualmente importantes – o estilo de vida, o meio ambiente e as interacções com os outros seres humanos.

Sem a genética a visão da vida seria incompleta. Felizmente, vive-se agora uma época em que a Humanidade pode passar a olhar para a vida com os olhos bem abertos.

# 01 A Teoria da Evolução

**Charles Darwin: «Esta visão da vida é grandiosa... um número infindável das mais belas e maravilhosas formas de vida evoluiu a partir de um início bem simples e essa evolução continua.»**

O geneticista Theodosius Dobzhanksy disse um dia: «Nada faz sentido em biologia, a não ser se for visto segundo a perspectiva da evolução.» Esta afirmação é especialmente verdadeira quando aplicada à área de especialização do seu autor. Embora Charles Darwin não se refira a genes ou cromossomas, estes conceitos e outros que serão abordados ao longo deste livro radicam na genialidade das ideias que ele desenvolveu sobre a vida na Terra.

A teoria da selecção natural, de Darwin, sustenta que embora os seres vivos herdem características dos seus progenitores, esse processo ocorre com pequenas alterações não previsíveis. Essas alterações, quando promovem a sobrevivência e a reprodução das espécies, irão multiplicar-se ao longo do tempo numa determinada população, ao passo que as que têm efeitos negativos desaparecerão gradualmente.

Como acontece frequentemente quando se é confrontado com ideias geniais, a simplicidade da evolução por selecção natural, uma vez entendida, torna-se de imediato convincente. Quando o biólogo Thomas Henry Huxley ouviu falar pela primeira vez na hipótese proposta por Darwin, comentou: «Que parvoíce eu não ter pensado nisto antes!» De céptico, Huxley passou a acérrimo defensor da Teoria da Evolução, ficando conhecido como o «cão de fila» de Darwin (ver caixa).

## Cronologia

**1802 D.C.**

William Paley (1743-1805) utiliza a «analogia do artesão relojoeiro» para sustentar o «argumento do desenhador»
Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829) apresenta a Lei da Transmissão dos Caracteres Adquiridos

**1842**

Em carta dirigida a Charles Lyell, Charles Darwin (1809-92) apresenta o primeiro esboço da evolução por selecção natural

**O «argumento do desenhador»** Muitos séculos antes de Darwin, a filosofia natural tecera considerações sobre a diversidade extraordinária da vida na Terra. A explicação tradicional, como não podia deixar de ser, era de cariz sobrenatural: a vida, em toda a sua complexidade, fora criada por intervenção divina. As características que enquadravam um organismo num determinado nicho ecológico faziam parte do grande plano do criador divino.

O «argumento do desenhador», atribuído ao orador romano Cícero, está mais comummente associado ao teólogo inglês William Paley. No tratado publicado em 1802, este estudioso estabelece uma analogia entre a complexidade da vida e um relógio, pressupondo a existência de algum artesão que tivesse construído o delicado mecanismo. Este argumento teleológico ganhou rapidamente credibilidade no mundo científico e até o próprio Darwin o utilizou no início da carreira.

Contudo, como já se afigurava claro para o filósofo David Hume no século XVIII, o «argumento do desenhador» levanta a questão de saber quem criou o referido artesão. A ausência de uma explicação naturalista óbvia para determinado fenómeno não constitui razão suficiente para deixar de a procurar. Os investigadores que não desistiram, desde Paley aos agora chamados criacionistas do «desenho inteligente», estão simplesmente a dizer que, como não entendem como algo surgiu, a lógica indica que foi obra divina, mas este argumento carece de fundamentação científica.

## O «cão de fila» de Darwin

Em 1860, Thomas Henry Huxley ficou conhecido como o «cão de fila» de Darwin durante o encontro da Associação Britânica para o Avanço da Ciência, quando defendeu a Teoria da Evolução, rebatendo o «argumento do desenhador» avançado pelo bispo de Oxford, Samuel Wilberforce. Embora não haja qualquer registo escrito desse momento, reza a história que Wilberforce começou a fazer troça do seu rival, perguntando-lhe se acaso descendia do macaco por parte da mãe ou do pai. Huxley terá alegadamente retorquido: «Prefiro descender de um macaco do que de uma pessoa instruída que põe os seus dons de eloquência e de homem de cultura ao serviço do preconceito e da falsidade.»

**1858**

Charles Darwin e Alfred Russel Wallace (1823-1913) apresentam a Teoria da Selecção Natural à Real Sociedade de Londres, a mais antiga academia científica do mundo)

**1859**

Charles Darwin publica *A Origem das Espécies*

**Caracteres adquiridos** Enquanto Paley se socorria da analogia do artesão relojoeiro, Jean-Baptiste Lamarck advogou que os organismos descendem uns dos outros, sofrendo alterações subtis em cada geração que ocasionam diferenças entre si. De facto, foi Lamarck quem concebeu a primeira teoria da evolução.

De acordo com Lamarck, o motor da evolução era a Lei da Transmissão dos Caracteres Adquiridos, segundo a qual seriam transmitidas à descendência as transformações anatómicas provocadas pelo meio ambiente. O filho de um ferreiro herdaria os músculos rijos do pai, fortalecidos pelo trabalho na forja. As girafas esticam o pescoço para alcançarem os ramos mais altos das árvores e, como consequência, as crias das gerações futuras exibirão um pescoço mais longo.

Esta teoria é alvo de troça hoje em dia, em parte por ter sido adoptada na década de 1930 por Trofim Lysenko, o biólogo predilecto de Estaline. A insistência de Lysenko de que o trigo podia ser tratado de modo a resistir a baixas temperaturas levou a que milhões de pessoas morressem de fome na antiga União Soviética. As ideias de Lamarck chegaram por vezes a ser consideradas pura heresia. No entanto, embora estivesse errado quanto ao processo da evolução, tinha uma visão alargada e perspicaz, pois sustentou a hereditariedade das características biológicas – percepção deveras importante.

## Apenas uma teoria

Os criacionistas desvalorizam a evolução, dizendo que é «apenas uma teoria», como se essa atitude atribuísse paridade científica à alternativa proposta por eles. Esta posição reflecte o falso entendimento que têm do que é a ciência, em que o termo «teoria» não é utilizado na sua acepção comum de «palpite», mas sim para significar uma hipótese que é confirmada através de todos os dados disponíveis. A Teoria da Evolução enquadra-se perfeitamente nesta definição, pois é sustentada através de dados recolhidos da Genética, Paleontologia, Anatomia, Zoologia, Botânica, Geologia, Embriologia, entre muitos outros ramos do saber. Se esta teoria estivesse errada, então quase tudo o que se sabe sobre biologia teria de ser objecto de reavaliação.

***A Origem das Espécies*** Pouco tempo depois, Darwin viria a fornecer a explicação sobre os referidos mecanismos. No início da década de 1830, Darwin embarcou no navio oceanográfico *HMS Beagle* como naturalista e acompanhante do comandante Robert FitzRoy, partindo para uma viagem de circum-navegação que lhe permitiu observar em pormenor a fauna e a flora da América do Sul. Particularmente frutífera foi a visita ao arquipélago dos Galápagos, a leste do Equador, onde Darwin descobriu que havia diferenças subtis entre as espécies de tentilhões encontradas nas várias ilhas. Essas diferenças e semelhanças levaram-no a ponderar se as espécies estariam relacionadas e se teria ocorrido uma adaptação ao ambiente específico de cada ilha.

Neste aspecto, a avaliação de Darwin pouco diferia da de Lamarck. Mas a hipótese

aventada por Darwin distinguia-se pelo mecanismo essencial que dirige a evolução. O economista Robert Malthus (1766-1834) havia descrito a luta pela posse de recursos entre grupos com um grande crescimento populacional e Darwin aplicou esse princípio à biologia. As variações aleatórias que ajudam um organismo a lutar para obter comida e acasalar possibilitam a sobrevivência e a transmissão dessas características aos seus descendentes. Já as variações desfavoráveis desaparecem gradualmente, uma vez que os portadores são eliminados pelos mais aptos e bem adaptados ao ambiente. As alterações não são causadas, mas antes seleccionadas, pelo ambiente.

Esta selecção natural acarretava graves implicações. Não tinha um objectivo ou propósito e não atribuía um valor especial à vida humana. O que interessava, nas famosas palavras de Herbert Spencer, era «a sobrevivência dos mais aptos».

Darwin esboçou pela primeira vez a sua teoria em 1842, mas só a publicou dezassete anos mais tarde, receando ser alvo da chacota que já tinha atingido os seus ensaios *Vestígios da História Natural da Criação*, um panfleto de 1844 que defendia que os seres vivos se podiam transformar em novas espécies. Contudo, em 1858, dois anos após ter começado a desenvolver esta teoria, Darwin recebeu uma carta de Alfred Russel Wallace, um jovem naturalista que concebera noções semelhantes às suas. Darwin e Wallace apresentaram estas teorias à Sociedade Linneana de Londres e, em 1859, Darwin apressa-se a publicar *A Origem das Espécies*.

**“A teoria da evolução por selecção natural cumulativa é a única teoria conhecida capaz de, em princípio, explicar a existência da complexidade organizada.”**

**Richard Dawkins**

A Teoria da Evolução sofreu sucessivas actualizações desde 1859, sendo uma delas da autoria do próprio Darwin. Na sua obra *A Descendência do Homem*, publicada em 1871, Darwin descreveu o modo como as preferências de acasalamento e o ambiente podem determinar a evolução, tendo a expressão “selecção sexual” passado a integrar a terminologia científica. Mas o princípio fulcral da interrelação entre as espécies, descendentes umas das outras através de alterações aleatórias transmitidas à geração seguinte, se pertinentes para a sobrevivência ou reprodução, tornou-se peça fundamental da ciência da biologia e pedra basilar da genética.

## a ideia resumida

### A selecção natural forma novas espécies

# 02 As leis da hereditariedade

**William Castle: «Uma das maiores descobertas, se não a maior, no campo da biologia e no estudo da hereditariedade foi indiscutivelmente feita pelo monge austríaco Gregor Mendel, no jardim do seu mosteiro, há cerca de 40 anos.»**

Apesar de ser brilhante, a Teoria da Evolução das Espécies não conseguia explicar o aparecimento de variações individuais transmitidas à geração seguinte. Darwin inclinava-se para a ideia de «pangénese», segundo a qual as características de cada progenitor misturam-se na descendência. Mas Darwin estava tão enganado acerca disto quanto Lamarck se equivocara sobre a transmissão dos caracteres adquiridos. Lamentavelmente, não teve conhecimento do artigo escrito por um dos seus contemporâneos, um monge da Morávia chamado Gregor Mendel.

Em 1856, no mesmo ano em que Darwin começou a trabalhar em *A Origem das Espécies*, Mendel iniciou uma série de experiências no jardim do mosteiro agostiniano em Brünn, na actual República Checa. Durante sete anos, cultivou mais de 29 000 ervilheiras e os resultados destas experiências viriam a confirmá-lo como o fundador da genética moderna.

**As experiências de Mendel** Há muito que os especialistas em botânica sabiam que certas plantas se reproduzem em linhagens puras, ou seja, que determinadas características como o tamanho e a cor são sempre transmitidas à geração seguinte. Mendel explorou esta ideia aplicando-a às experiências sobre variações, seleccionando sete caracteres distintos de reprodução em linhagem pura da ervilheira, ou fenótipos, e cruzando entre si as plantas que exibiam esses caracteres para criar formas híbridas.

## Cronologia

**1856**
Gregor Mendel (1822-84) inicia as experiências de hibridição com ervilheiras

**1865**
Mendel apresenta as leis da hereditariedade à Sociedade de História Natural de Brünn

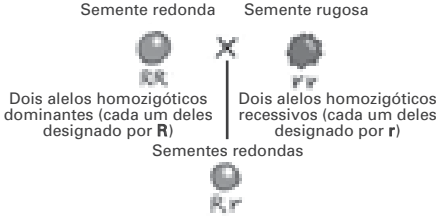
## A base de dados OMIM

A base de dados OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) inclui mais de 12 000 genes humanos que são transmitidos segundo as leis de Mendel, com alelos dominantes e recessivos. De entre este número, e à data de publicação desta obra, estavam sequenciados 387 genes variáveis que foram ligados a fenótipos específicos, incluindo patologias como a doença de Tay-Sachs ou a doença de Huntington e caracteres mais neutros como a cor dos olhos. Existem vários milhares de outros fenótipos que seguem o padrão da hereditariedade mendeliana, faltando ainda identificar ou mapear as partes do genoma que são responsáveis por eles. Aproximadamente 1% dos nascimentos apresenta patologias mendelianas que resultam da variação de um único gene.

As estirpes que produziam sistematicamente sementes de ervilha redondas, por exemplo, foram cruzadas com as rugosas; as flores de cor púrpura com as brancas; e os caules longos com os curtos. Na geração seguinte, designada pelos geneticistas como $F_1$, apenas um dos caracteres se mantinha – os descendentes apresentavam sempre sementes redondas, flores de cor púrpura ou caules longos. As características dos progenitores não se misturavam, como sugerido pela pangénese, havendo uma que era invariavelmente dominante.

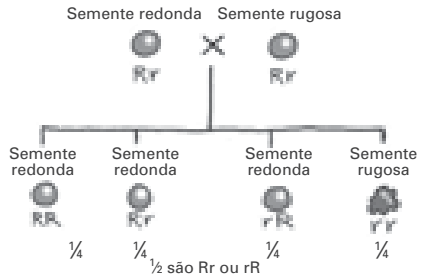
Numa segunda fase, Mendel promoveu a auto-fecundação dos híbridos. Nesta geração $F_2$, a característica que parecia ter sido eliminada reapareceu subitamente. Cerca de 75% das ervilheiras apresentavam sementes redondas e as restantes 25% sementes rugosas. O rácio de 3:1 estava presente em todas as sete amostras. Os resultados enquadravam-se tão bem no padrão que houve cientistas que

**Primeira experiência**




Na geração $F_1$, todos os descendentes são heterozigóticos, com um alelo de cada tipo. As sementes de ervilha são redondas porque o alelo **R** é dominante

**Segunda experiência: com descendentes da primeira experiência**




Na geração $F_2$, a proporção de sementes redondas (dominantes) para sementes rugosas (recessivas) é de 3:1

**1900**

Hugo de Vries, Carl Correns e Erich von Tschermak redescobrem as teorias de Mendel

suspeitaram de fraude. No entanto, os princípios enunciados por Mendel estão hoje em dia bem comprovados. É bem possível que o próprio Mendel se tenha dado conta das implicações deste rácio e tenha, por isso, abandonado a experiência quando os resultados começaram a ser demasiado iguais.

Mendel apercebeu-se de que estes fenótipos eram transmitidos através de «factores» emparelhados – a que hoje em dia chamaríamos genes –, alguns dos quais são dominantes e outros recessivos. As plantas progenitoras reproduziam-se em linhagens puras porque continham dois genes dominantes para as sementes redondas ou dois genes recessivos para as sementes rugosas; na linguagem da genética, isto significa que são plantas homozigóticas. Ao serem cruzadas, as plantas da geração $F_1$ tornavam-se heterozigóticas, ou seja, herdavam um gene de cada tipo. O gene dominante impunha-se e as sementes eram redondas.

Existiam três possibilidades na geração $F_2$. Em média, ¼ possuía dois genes de sementes redondas e, como tal, as sementes eram redondas. Metade tinha um gene de cada tipo, produzindo sementes redondas porque era esse o gene dominante. Um outro quarto herdava dois genes de sementes rugosas, produzindo sementes rugosas. Genes recessivos como estes só podem gerar um fenótipo quando não há nenhum gene dominante presente.

**As leis de Mendel** Mendel baseou-se nos resultados das experiências para enunciar duas leis gerais da hereditariedade (para evitar confusões, usar-se-á aqui a terminologia da genética moderna e não a proposta por Mendel). O primeiro princípio, a Lei da Segregação, estabelece que os genes assumem variedades alternativas, conhecidas como alelos, que influenciam fenótipos como o formato das sementes (ou a cor dos olhos nos seres humanos). Cada carácter fenotípico é governado por dois alelos, um herdado do progenitor feminino e o outro do progenitor masculino. Quando se herdam alelos diferentes, um é dominante e expresso e o outro é recessivo e silencioso.

## Dominância complexa

Nem todos os caracteres que são governados por um único gene seguem o padrão de comportamento descoberto por Mendel. Há genes que são dominantes incompletos, querendo isto dizer que quando um organismo é heterozigótico, com uma cópia de cada alelo, o fenótipo é intermédio. Os cravos com dois alelos que codificam a cor encarnada são dessa cor; os que têm dois alelos brancos são brancos; e os que têm um alelo de cada uma destas cores são cor-de-rosa. Os genes também podem ser co-dominantes, significando que os heterozigotos expressam ambos os caracteres. Nos grupos sanguíneos humanos, enquanto o alelo O é recessivo, os alelos A e B são co-dominantes. Assim, ambos os alelos A e B são dominantes em relação a O, mas um indivíduo que herde um alelo A e um alelo B terá o tipo de sangue AB.

O segundo princípio de Mendel é a Lei da Independência dos Caracteres, ou seja, o padrão de hereditariedade de um carácter não influencia o padrão de hereditariedade de outro carácter. Os genes que codificam o formato das sementes, por exemplo, são independentes dos genes que codificam a cor das sementes, não os afectando. Cada carácter mendeliano é transmitido na proporção de 3:1 segundo o padrão de dominância dos genes envolvidos.

> **«O mendelismo veio trazer o que faltava à estrutura concebida por Darwin.»**
>
> Ronald Fisher

Nenhuma das duas leis de Mendel está totalmente correcta. Há fenótipos que estão ligados e que são frequentemente herdados em conjunto – como os olhos azuis e o cabelo loiro entre os habitantes da Islândia – e nem todos os caracteres seguem os padrões simples de dominância encontrados nas ervilheiras. Mas essas leis constituíram uma primeira tentativa meritória de explicar a hereditariedade. Os genes presentes nos diferentes cromossomas são de facto herdados separadamente, como prevê a segunda lei de Mendel, e existem muitas patologias que se enquadram na primeira lei e que são conhecidas como as doenças mendelianas – como a doença de Huntington, que afecta indivíduos portadores de uma cópia de um gene dominante mutado; ou a fibrose cística, causada por uma mutação recessiva que se torna perigosa quando se herdam duas cópias, uma de cada progenitor.

**Rejeição, ignorância e redescoberta** Mendel apresentou o artigo sobre hereditariedade na Sociedade de História Natural de Brünn em 1865, e publicou-o no ano seguinte. Mas enquanto a obra de Darwin causou sensação, o texto de Mendel praticamente nunca foi lido e os poucos que o leram não perceberam o seu verdadeiro significado. Na verdade, o artigo de Mendel fazia parte de um volume que incluía dois outros ensaios anotados por Darwin, por coincidência publicados na mesma obra, um imediatamente antes e o outro depois do artigo de Mendel. No entanto, Darwin ignorou o texto que iria, em última análise, reforçar a Teoria da Evolução. Em 1868, Mendel foi eleito abade do mosteiro em que vivia e abandonou a investigação. Pouco antes da sua morte, terá comentado: «O meu trabalho científico deu-me muito prazer e estou convencido de que será apreciado brevemente por todo o mundo.»

A convicção de Mendel estava certa. No século xx, Hugo de Vries, Carl Correns e Erich von Tschermak desenvolveram separadamente teorias da hereditariedade semelhantes às de Mendel, reconhecendo-lhe no entanto a primazia. Acabava de nascer uma nova ciência.

## a ideia resumida

Os genes podem ser dominantes ou recessivos

# 03 Genes e cromossomas

**C.H. Waddington: «A teoria cromossómica da hereditariedade, avançada por Thomas Hunt Morgan, representa um salto enorme na imaginação, só comparável ao que sucedeu com as teorias de Galileu e Newton.»**

Em 1908, quando T. H. Morgan (1866-1945) começou a fazer experiências com as moscas-do-vinagre, não concordava com Darwin e Mendel. Apesar de acreditar nalguma forma de evolução biológica, duvidava que a selecção natural e a hereditariedade fossem os meios a atingir. No entanto, as conclusões a que chegou convenceram-no de que ambas as teorias estavam correctas e simultaneamente revelavam a estrutura celular que possibilita a transmissão de características entre gerações.

Morgan provou que os fenótipos são transmitidos e que as unidades de transmissão de hereditariedade se localizam nos cromossomas. Estas estruturas, de que os seres humanos têm 23 pares, estão localizadas no núcleo da célula, e quando foram descobertas, na década de 1840, desconhecia-se a sua função. Em 1902, o biólogo Theodor Boveri e o geneticista Walter Sutton professaram separadamente que os cromossomas poderiam conter material transmissível, tese que gerou enorme controvérsia até Morgan apresentar provas concretas que cimentavam a revolução mendeliana.

A área de estudo aberta pelas teorias de Mendel já estava identificada. Mendel chamou «factores» às características hereditárias. Mas, em 1889, já Hugo de Vries usara a palavra «pangen» para descrever a «mais ínfima partícula (representativa de) uma característica hereditária». Em 1909, Wilhelm Johannsen abreviou «pangen» para «gene» e usou «genótipo» para

## Cronologia

**Década de 1840**

Descoberta dos cromossomas

referir a estrutura genética de um organismo e «fenótipo» para as características produzidas pelos genes. William Bateson combinou estes termos e fundou uma nova ciência, a genética.

**Os filamentos da vida** Sabe-se agora que os cromossomas são filamentos formados por cromatina – uma combinação de ADN e proteína – que se encontram no núcleo celular e que contêm grande parte da informação genética (uma pequena parte dessa informação encontra-se na mitocôndria e nos cloroplastos). É habitual descrever os cromossomas como bastões com um centro cingido mas, na verdade, só assumem essa forma quando se dá a divisão celular. Durante a maior parte do tempo, são uns fios compridos, soltos, parecendo colares feitos de pano em que os genes se assemelham a manchas coloridas entrelaçadas no padrão do tecido.

O número de cromossomas varia de organismo para organismo e apresentam-se quase invariavelmente aos pares: os indivíduos herdam uma cópia da mãe e outra do pai. Só nas células reprodutoras denominadas gâmetas - nos animais, os óvulos e espermatozóides – aparece apenas um único conjunto de cromossomas. Os cromossomas que se agrupam normalmente em pares denominam-se autossomas, tendo a espécie humana 22 pares; a maioria dos animais possui também cromossomas sexuais que podem ser diferentes nos machos e nas fêmeas. Nos seres humanos, os indivíduos que herdam dois cromossomas X são do sexo feminino, ao passo que os que têm um cromossoma X e um Y são do sexo masculino.

Edouard van Beneden provou na década de 1880 que os cromossomas de origem materna e paterna de cada célula permanecem separados durante todo o processo da divisão celular. Esta

## Doenças cromossómicas

As doenças hereditárias não são sempre causadas por mutações de genes específicos. Podem também ser provocadas por anomalias cromossómicas ou aneuploidias. Um bom exemplo é a síndrome de *Down*, que se manifesta quando os indivíduos herdam três cópias do cromossoma 21 em vez das duas habituais. Este cromossoma extra provoca dificuldades de aprendizagem, uma aparência física característica, risco acrescido de doenças cardíacas e demência de início precoce. As aneuploidias de outros cromossomas são quase invariavelmente fatais antes do nascimento, provocando com frequência abortos espontâneos e infertilidade, mas é cada vez mais possível detectar os embriões com estes problemas na fertilização *in vitro* (FIV), podendo assim aumentar as hipóteses de uma gravidez bem sucedida.

**1902**

Theodor Boveri (1862-1915) e Walter Sutton (1877-1916) avançam a sugestão de que os cromossomas podem conter material genético

**1910**

Thomas Hunt Morgan (1866-1945) comprova a base cromossómica da hereditariedade

## Os humanos e os outros animais

Os seres humanos têm 23 pares de cromossomas – 22 autossomas mais os cromossomas sexuais X e Y. No entanto, até 1955, pensava-se que tinham 24 pares de cromossomas tal como os parentes mais próximos do reino animal, os chimpanzés e outros grandes primatas. Esta convicção ruiu quando Albert Levan e Joe-Hin Tjio usaram novas técnicas da área da microscopia para revelar a existência de 23 pares de cromossomas. Um exame mais rigoroso do cromossoma humano 2 revelou que este se formou a partir da união de dois cromossomas mais pequenos, ainda hoje presentes nos chimpanzés. Esta união foi um dos acontecimentos evolutivos responsáveis pela nossa transformação em seres humanos.

descoberta possibilitou a Theodor Boveri e Walter Sutton realçar o papel que essa separação desempenha na transmissão Mendeliana e propuseram que as características recessivas podem ser preservadas para reaparecerem em gerações futuras.

**A mosca-do-vinagre** T. H. Morgan, um crítico de Boveri e Sutton, acabou por provar que eles tinham razão, servindo-se da mosca-do-vinagre, a *Drosophila melanogaster*. As drosófilas fêmeas conseguem pôr 800 ovos por dia e este rápido ciclo reprodutivo permitiu à equipa de Morgan cruzar milhões de insectos para examinar os padrões da hereditariedade.

A drosófila possui geralmente olhos vermelhos, mas Morgan descobriu em 1910 um macho de olhos brancos. Quando cruzou o mutante com uma fêmea normal de olhos vermelhos, os descendentes (a geração $F_1$) nasceram todos com olhos vermelhos. Estas drosófilas foram então cruzadas entre si de forma a dar origem à geração $F_2$, em que reapareceram os caracteres recessivos avançados pela teoria de Mendel. O fenótipo dos olhos brancos reapareceu – mas apenas em cerca de metade dos machos e em nenhuma das fêmeas, parecendo demonstrar que poderia existir uma ligação entre os resultados e o sexo.

Na espécie humana, o sexo determina-se pelos cromossomas X e Y – o sexo feminino tem dois XX e o masculino os XY. Os óvulos têm sempre um cromossoma X, enquanto o espermatozóide pode ter um X ou Y. Como o cromossoma X afecta o sexo da drosófila de maneira semelhante, Morgan compreendeu que a explicação dos resultados a que chegara podia residir no facto de o gene mutante que produzia os olhos brancos ser recessivo e transportado no cromossoma X.

Na geração $F_1$, todas as drosófilas tinham olhos vermelhos porque herdaram um cromossoma X de uma fêmea de olhos vermelhos e, por isso, tinham um gene dominante de olhos vermelhos. As fêmeas eram todas portadoras de um gene recessivo não expresso, mas nenhum dos machos o apresentava.

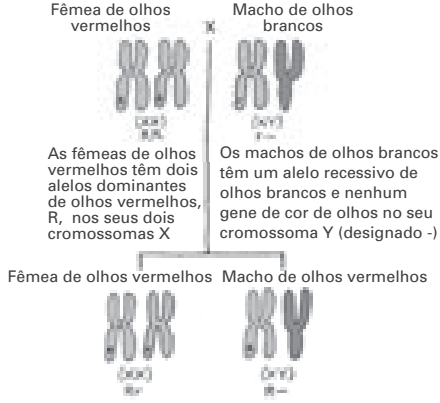
Na geração $F_2$, todas as fêmeas tinham olhos vermelhos porque tinham recebido um cromossoma X com um gene dominante de um progenitor macho com olhos vermelhos –

mesmo que os progenitores fêmeas fossem portadores de um cromossoma X mutante a sua descendência nunca teria olhos brancos porque o carácter é recessivo. No entanto, de entre os machos da geração $F_2$, a metade que herdara um cromossoma X mutante das mães tinha olhos brancos e não apresentava qualquer segundo cromossoma X que anulasse os efeitos do gene recessivo.

Morgan tocara num ponto crítico. Muitas das doenças da espécie humana, como por exemplo a hemofilia e a distrofia muscular de Duchenne, seguem um padrão de hereditariedade ligado ao sexo: os genes mutados estão presentes no cromossoma X e, por isso, as referidas doenças manifestam-se quase exclusivamente nos homens.

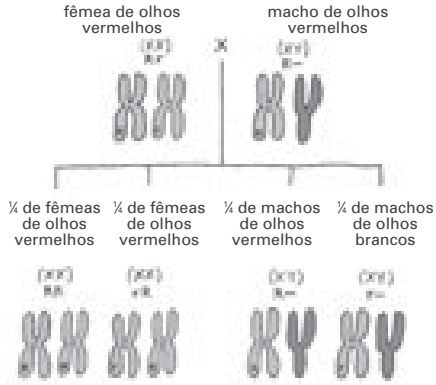
**Ligação factorial** Morgan viria a encontrar dezenas de caracteres que pareciam estar contidos nos cromossomas. As mutações ligadas ao sexo foram as mais simples de identificar, mas rapidamente se conseguiu fazer o mapeamento dos genes até aos autossomas. Os genes que estão no mesmo cromossoma tendem a ser herdados em conjunto. Ao estudar a frequência da co-hereditariedade de certos caracteres da drosófila, os defensores da teoria avançada por Morgan conseguiram demonstrar que certos genes estão localizados no mesmo cromossoma e até mesmo calcular a distância relativa entre eles. Quanto mais próximos estiverem os cromossomas maior é a probabilidade de serem transmitidos em conjunto. Este conceito, denominado ligação factorial (*linkage*), ainda hoje constitui instrumento essencial para encontrar os genes causadores de doenças.

**Primeira experiência**


Fêmea de olhos vermelhos
Macho de olhos brancos
As fêmeas de olhos vermelhos têm dois alelos dominantes de olhos vermelhos, R, nos seus dois cromossomas X
Os machos de olhos brancos têm um alelo recessivo de olhos brancos e nenhum gene de cor de olhos no seu cromossoma Y (designado -)
Fêmea de olhos vermelhos
Macho de olhos vermelhos

Na geração F1, todas as moscas têm olhos vermelhos porque só têm uma cópia do alelo dominante de olhos vermelhos, R

**Segunda experiência: usa descendentes da primeira experiência**


fêmea de olhos vermelhos
macho de olhos vermelhos
¼ de fêmeas de olhos vermelhos
¼ de fêmeas de olhos vermelhos
¼ de machos de olhos vermelhos
¼ de machos de olhos brancos

Na geração F2, todas as fêmeas têm olhos vermelhos pois têm pelo menos um alelo dominante de olhos vermelhos R, ligado a X. Metade dos machos têm o alelo R dominante e têm olhos vermelhos mas metade têm o alelo recessivo, r, e têm olhos brancos.

## a ideia resumida

## Os genes localizam-se nos cromossomas

# 04 A genética da evolução

**Ernst Mayr: «Em cada geração é criado um novo banco de genes e a evolução acontece porque os indivíduos produzidos com sucesso por este banco de genes dão origem à geração seguinte.»**

Hoje em dia aceita-se que a genética mendeliana é o mecanismo pelo qual se processa a evolução darwiniana. No entanto, quando a teoria de Mendel foi redescoberta considerava-se que ela era incompatível com a de Darwin. As tentativas para conciliar as duas grandes ideias da biologia do século XIX vieram a tornar-se o tema dominante da genética do início do século XX, definindo princípios que continuam nos nossos dias a ser aceites como fundamentais. A conciliação dessas duas grandes ideias ficou conhecida por Moderna Síntese Evolutiva.

Muitos dos biólogos defensores da teoria mendeliana pensavam que os genes isolados descobertos por Mendel excluíam a evolução gradual proposta pela selecção natural. A hereditariedade mendeliana não parecia gerar variações hereditárias suficientemente fiáveis para que processos selectivos graduais produzissem novas espécies. Pelo contrário, os «mutacionistas» ou «saltacionistas» sugeriam que as grandes mutações repentinas poderiam provocar grandes saltos na evolução.

Os biometristas, uma escola rival de pensamento, concordavam com Darwin quando este defendia que havia uma variação geral e contínua entre os indivíduos, embora concluíssem desta afirmação que Mendel estava errado. As características hereditárias, pensavam os biometristas, não conseguiriam explicar uma tal variedade se a informação genética se

## Cronologia

**1859**
Charles Darwin publica *A Origem das Espécies*

**1865**
Gregor Mendel identifica as leis da hereditariedade

## Os X-men

Pensa-se que os super-heróis dos desenhos animados e filmes dos X-men teriam adquirido poderes extraordinários através de mutações genéticas espontâneas. Veja-se o caso de Magneto, que dominava campos magnéticos, ou de Tempestade, que conseguia alterar as condições atmosféricas. Estes factos são interessantes do ponto de vista do entretenimento, mas carecem de base científica – e não apenas porque estes poderes são implausíveis. As histórias dos X-men reflectem a heresia proposta pelo saltacionismo – a ideia de que a evolução ocorre por meio de saltos repentinos em que os indivíduos sofrem mutações maciças. A genética populacional deitou por terra esta convicção errónea no princípio do século XX, pois de facto a evolução acontece por meio de mutações ligeiras que podem provocar uma alteração súbita à medida que são seleccionadas pelo meio ambiente.

localizasse em unidades estanques que emergiriam intactas após estarem escondidas durante uma geração. Parecia haver demasiadas diferenças entre os organismos da mesma espécie, já para não falar do que acontecia com as espécies diferentes, para poderem ser todas explicadas pelos genes isolados.

As descobertas de Thomas Hunt Morgan acerca dos cromossomas abriram a porta à conciliação das teorias de Darwin e Mendel. As moscas usadas por Morgan mostraram que as mutações não geram espécies por si mesmas mas antes aumentam a diversidade da população ao providenciar um grupo de indivíduos com genes diferentes sobre os quais a selecção natural actua. Uma nova geração de geneticistas compreendeu que as duas teorias eram conciliáveis e, em busca de provas, virou-se para novas ferramentas, passando a dominar a matemática e levando a investigação para o terreno.

**Genética populacional** Para entender o funcionamento da selecção natural baseada nas leis de Mendel era preciso ultrapassar o nível de organismos e genes individuais, algo que exigia o conhecimento de duas noções importantes. A primeira surgiu quando o geneticista inglês Ronald Fisher compreendeu que a maioria das características fenotípicas não é governada por um único gene, da maneira simples observada nas ervilheiras de Mendel, sendo antes influenciada por uma combinação de

**1910**
As experiências cromossómicas de T. H. Morgan sugerem a compatibilidade das duas teorias

**1924**
J. B. S. Haldane (1892-1964) publica investigação sobre a traça ou mariposa de Manchester

**1930**
Ronald Fisher (1890-1962) publica *The Genetical Theory of Natural Selection* (*Teoria Genética da Selecção Natural*)

**1942**
Julian Huxley (1887-1975) publica *Evolution: The Modern Synthesis* (*Evolução: A Moderna Síntese*)

genes diferentes. Fisher usou novos métodos estatísticos para provar que este tipo de hereditariedade podia explicar toda a enorme variabilidade existente entre os indivíduos, medida pelos biometristas, sem invalidar as leis de Mendel.

Os geneticistas populacionais compreenderam também que o aparecimento de mutações que produzem novas variantes genéticas ou alelos é apenas o início do processo evolutivo. O que importa saber é como estes alelos se distribuem por populações inteiras. Não é provável que se generalizem mutações muito grandes do género que os saltacionistas consideravam crucial, porque quando não são letais em si mesmas tendem a ser tão significativas que produzem indivíduos que não conseguem subsistir no meio que os rodeia. No entanto, mutações ligeiras que se revelam vantajosas irão gradualmente assumir o controlo do banco de genes pois os seus portadores têm mais descendentes.

**A traça ou mariposa de Manchester** O exemplo mais célebre de variabilidade genética é o da traça de cor clara. Antes da Revolução Industrial, em Inglaterra, estes insectos tinham o corpo uniformemente branco e sarapintado, um esquema cromático que lhes permitia a camuflagem no líquen que revestia os troncos das árvores. No entanto, durante o século XIX, a poluição das fábricas na região de Manchester e de outros centros industriais ingleses cobriu com fuligem as árvores destas áreas e destruiu os líquenes.

A traça tem uma variante de cor escura, provocada por uma mutação no gene que produz o pigmento da melanina. Estas traças eram muito raras no princípio do século XIX, representando aproximadamente 0,01% da população: eram um exemplo excelente de uma grande mutação que reduzia as aptidões destes insectos, pois as traças escuras sobressaíam, sendo rapidamente devoradas pelas aves. No entanto, se até 1848 a percentagem de traças escuras em Manchester era apenas de 2%, por volta de 1895 atingira 95%. A alteração do meio ambiente, em que havia agora uma predominância de árvores cobertas de fuligem, dera ao alelo escuro uma vantagem adaptativa.

O geneticista inglês J. B. S. Haldane calculou que o domínio quase total do alelo escuro relativamente à população destas traças significava que os insectos escuros, por causa da sua cor, eram 1,5 vezes mais capazes de sobreviver e reproduzir-se. Desde essa altura, a matemática demonstrou que a frequência de alterações genéticas ínfimas como essas pode aumentar muito rapidamente, mesmo que se traduzam apenas em efeitos adaptativos ligeiros. Entende-se assim que a selecção natural é uma força poderosa alimentada pela genética.

**Deriva genética** A selecção natural não é o único mecanismo de evolução. Os genes também influenciam. Em conformidade com a Lei da Segregação de Mendel, os indivíduos têm duas cópias do mesmo gene, transmitindo um aleatoriamente à sua descendência. Numa população vasta, cada alelo passará para gerações subsequentes com a mesma frequência em que estava presente na geração parental, se não ocorrerem pressões selectivas. No entanto,

o carácter aleatório deste processo significa que podem acontecer anomalias quando as populações são pequenas. Variações aleatórias na hereditariedade podem levar a que uma variante genética se torne mais comum do que outra, sem ter existido nenhum processo de selecção natural.

Imagine-se uma espécie de ave que tem dois alelos para o comprimento do bico, um comprido e um curto, e que todos os progenitores de uma mesma colónia têm uma cópia de cada um desses alelos. Numa população de grandes dimensões, cada alelo terá uma frequência de aproximadamente 50% na geração seguinte. Imagine-se agora que existem apenas dois pares de reprodutores, mais uma vez cada um deles com uma cópia de cada alelo. O resultado mais provável continua a ser uma divisão de 50%, mas dado que os números são mais pequenos nada garante que isso aconteça. Um alelo poderá ser predominante na descendência apenas por acaso. Os biólogos chamam a este factor o «efeito fundador» – o banco de genes de qualquer nova colónia constitui-se pelos genótipos aleatórios dos seus fundadores.

## Especiação

Um dos triunfos da Moderna Síntese Evolutiva foi o de permitir compreender o modo como as novas espécies se constituem. Há quatro mecanismos para isso acontecer, mas todos eles assentam na separação parcial ou completa de dois grupos de populações muitas vezes por meio de uma barreira geográfica, como um rio ou uma cadeia montanhosa, que não permite o cruzamento entre populações. A partir do momento em que estes grupos se isolam, a deriva genética explica por que é que cada vez mais se irão tornando menos parecidos, mesmo na ausência de pressões selectivas. Quando estas populações voltam a entrar em contacto a divergência é tal que as espécies não conseguem entrecruzar-se porque se transformaram em espécies diferentes.

Este conceito de deriva genética foi mais uma explicação avançada para o modo como a hereditariedade de Mendel justificava a variabilidade dentro e entre espécies, sem recurso a saltos mutacionais repentinos. Mesmo nos casos em que a selecção natural não parecia estar a ocorrer, a ciência encontrou uma outra forma de explicar a evolução através da genética. Começava, assim, a ganhar consistência a evidência de que as teorias de Mendel e de Darwin eram compatíveis entre si.

# a ideia resumida

## A genética é o motor impulsionador da evolução

# 05 Mutação

**Hermann Muller: «A mutação está mesmo sujeita à influência "artificial"… não é um Deus inatingível que brinca com o ser humano a partir de uma citadela inexpugnável no germoplasma.»**

A Moderna Síntese Evolutiva provou que as grandes mutações não são a força motriz da evolução. No entanto, a evolução não poderia acontecer sem algumas alterações genéticas. A selecção natural e a deriva genética podem ser os mecanismos que provocam a proliferação de determinados alelos mas, acima de tudo, os alelos têm de ser diferentes de outras variantes. O código genético tem de ser copiado fielmente de geração para geração para que haja a certeza de que as características são herdadas, mas não podem ser copiadas com demasiada fidelidade. Os erros ínfimos de transmissão – as pequenas mutações – constituem a matéria-prima da evolução, são as faíscas que ateiam o lume. A selecção natural e a deriva genética são depois o combustível que não deixa o fogo extinguir-se.

As experiências que T. H. Morgan levou a cabo com a drosófila tiveram sucesso devido a uma mutação aleatória: a mosca de olhos brancos. A equipa de Morgan aumentara a possibilidade de identificar um acontecimento ocasional através da criação de milhões e milhões de insectos. As mutações espontâneas são tão raras que foi necessário um enorme número de insectos para as conseguir encontrar. A confiança no acaso e o próprio decurso do tempo fizeram com que esta investigação fosse especialmente cansativa. No entanto, o mecanismo de indução de mutações impulsionou o processo evolutivo e viria a transformar a importância da investigação sobre a drosófila.

Esta descoberta foi feita por um dos alunos de Morgan, um judeu nova-iorquino chamado Hermann Muller, teórico brilhante cujas ideias se

## Cronologia

**1910–15**

Thomas Hunt Morgan demonstra a base cromossómica da hereditariedade

tinham revelado fundamentais para a explicação do trabalho sobre cromossomas desenvolvido pelos drosofilistas. Contudo, como não tinha sido ele a fazer as experiências, pouco crédito recebeu pelas suas descobertas nos trabalhos publicados pela equipa de investigação. Aborrecido com isto – Muller tinha um carácter conflituoso, não sendo fácil trabalhar com ele, embora os biógrafos tenham também sugerido que ele era vítima de anti-semitismo –, cortou relações com o orientador e mudou-se para o Texas para prosseguir a sua própria investigação.

**Raios X** Muller estava fascinado pelo processo de mutação e pela recente descoberta de Ernest Rutherford da divisão do átomo. À semelhança do que acontecera com os átomos, também os genes haviam sido considerados pela comunidade científica como irredutíveis e imutáveis. Rutherford interrogou-se: «Uma vez que é possível alterar a forma do átomo, será possível mudar os genes artificialmente? E poderá a radiação ser o agente potencial dessa alteração?» Em 1923, Rutherford começou a submeter as moscas-do-vinagre à exposição de rádio e de raios X para testar esta hipótese.

As primeiras experiências não foram encorajadoras. Os raios X pareciam provocar mutações mas era difícil prová-lo porque a radiação tinha o efeito secundário de esterilizar os insectos, sendo assim impossível estudar o que se passava com a sua descendência. Até que em Novembro de 1926, Muller conseguiu finalmente acertar nas doses de radiação. Quando acasalou moscas macho expostas aos raios X com fêmeas virgens, nasceram mutantes com uma frequência até aí desconhecida. Em algumas semanas, Muller gerara mais de 100 mutantes – metade de todas as espécies espontâneas que haviam sido identificadas nos 15 anos anteriores.

## Muller e Estaline

Hermann Muller era um comunista convicto e, em 1935, foi viver para a União Soviética, onde desenvolveu uma abordagem socialista à eugenia. Muller sustentava que a reprodução selectiva poderia ser usada em engenharia social para produzir uma nova geração mais propensa a viver em conformidade com os ensinamentos de Marx e Lenine. Contudo, Estaline não se mostrou impressionado. Influenciado por Trofim Lysenko, Lenine declarou que a genética mendeliana e darwinista era uma ciência burguesa e deu início à perseguição dos seus defensores.

**1927**

Hermann Muller (1890-1967) demonstra que os raios X induzem mutações

**1943**

Max Delbrück (1906-1981) e Salvador Luria (1912-1991) demonstram que as mutações ocorrem independentemente da selecção natural

Algumas das mutações eram letais, mas as muitas que não eram foram transmitidas às gerações futuras, tal como Mendel previra. Muller reparou em falhas nos cromossomas das moscas e interpretou-as correctamente, pois concluiu que a sua estrutura genética tinha sido afectada por alterações aleatórias causadas pela força da radiação.

As mudanças resultantes são frequentemente tão nocivas que provocam morte imediata ou são tão incompatíveis com a adaptação que desaparecem rapidamente do banco de genes. No entanto, por vezes, o resultado de um pequena «mutação pontual» num gene individual provoca uma ligeira variação fenotípica que pode alastrar a uma população por selecção natural ou deriva genética. A radiação pode rapidamente provocar esta variação artificial em meio laboratorial. Na natureza, consegue-se obter o mesmo resultado por meio de erros aleatórios de replicação ou pela exposição a agentes mutagénicos ambientais como, por exemplo, radiações ultravioleta ou determinadas substâncias químicas.

**Manipulação genética** Muller compreendeu imediatamente o alcance da sua descoberta. A ciência dispunha agora de um instrumento para provocar mutações maciças em organismos laboratoriais, o que melhorava imenso a velocidade e eficiência do estudo da genética. Mas este avanço sugeria ainda que se as mutações podiam ser induzidas, também podiam ser manipuladas.

Esta descoberta implicava, por outro lado, que a evolução podia ser acelerada artificialmente pela exposição de organismos a radiações e pelo cruzamento posterior de mutantes que tivessem adquirido os caracteres favoráveis. Muller foi o primeiro cientista a antever o potencial da modificação genética, muito antes da organização internacional Greenpeace destruir a primeira plantação de produtos geneticamente modificados.

Muller sugeriu que a radiação podia ser utilizada para obter novas variedades de produtos agrícolas. Pouco tempo depois, outros cientistas provaram que a radiação criava mutações hereditárias no milho. Ainda hoje, os agricultores utilizam a mutagénese através de raios X na criação de novos produtos, pois, apesar de estes não serem de origem natural, as plantas assim criadas são perfeitamente aceitáveis na agricultura orgânica, embora, curiosamente, existam outras utilizações da engenharia genética que não são bem vistas. Hermann Muller sugeriu que esta descoberta poderia ter outras aplicações, tanto na medicina como na indústria, algo que de facto veio a suceder. Muller chegou até a pensar que as mutações artificiais podiam ser usadas para influenciar a evolução humana de forma positiva.

**Os perigos da radiação** Esta última ideia necessitaria, no entanto, de mecanismos menos perigosos do que os raios X para induzir as mutações. Outra implicação das descobertas de Muller foi a de que a radiação não é geralmente uma influência neutra ou benigna nos genes. A maioria das mutações que a radiação provoca no ADN (ver Capítulo 7) não é nem inócua nem neutra; pelo contrário, é catastrófica: uma enorme quantidade de moscas mutantes de Muller morreram e outras ficaram estéreis. Em organismos com maior longevidade do que a

## A experiência de Delbrück e Luria

Na década de 1940, estava bem definida a importância das mutações para a evolução, mas permanecia ainda em aberto uma questão: a selecção natural limitava-se a preservar mutações aleatórias benéficas ou seria que as pressões selectivas aumentavam a probabilidade de ocorrência de mutações? Salvador Luria e Max Delbrück responderam a esta questão, em 1943, ao fazerem experiências com bactérias e com os vírus que as parasitam, os chamados fagos. Concluíram que as mutações que tornam as bactérias resistentes aos fagos ocorrem de forma aleatória e razoavelmente consistente, independentemente da pressão selectiva. As mutações dão-se independentemente da selecção natural, não por causa dela.

drosófila, incluindo os seres humanos, esta espécie de dano genético provoca geralmente o cancro. Muller lançou uma campanha de alerta para os riscos da exposição à radiação, especialmente junto de médicos que aplicavam os raios X.

Na verdade, os geneticistas vieram a mostrar-se cruciais na avaliação dos perigos das radiações, especialmente na era atómica que se seguiu ao Projecto Manhattan, durante a Segunda Grande Guerra, e ao bombardeamento de Hiroshima e Nagasaki. Figuras públicas como Muller e o cientista norte-americano Linus Pauling utilizaram os conhecimentos que tinham sobre os danos graves e irreversíveis que a radioactividade pode infligir ao ADN para lançar uma campanha bem sucedida contra os testes nucleares. Pauling recebeu o segundo Prémio Nobel, desta vez da Paz, pelo papel que desempenhou nessa campanha. Os benefícios das experiências conduzidas por Muller com os raios X não se restringiram a avanços no campo da genética e da criação de plantas, antes fizeram com que a humanidade entendesse a ameaça grave que as radiações constituíam para a saúde.

## a ideia resumida

**As mutações podem ser induzidas**

# 06 Reprodução

**Graham Bell: «A reprodução é o maior problema da biologia evolutiva. Talvez nenhum fenómeno natural tenha despertado tanto interesse e certamente nenhum outro provocou tanta celeuma.»**

A reprodução é uma das grandes questões da vida, não só porque lhe dedicamos muito tempo mas também porque é um *puzzle* genético e evolutivo.

Muitos organismos – a maioria deles, aliás, porque as bactérias constituem uma grande parte da biomassa mundial – reproduzem-se assexuadamente. Então, por que é que a reprodução assexuada não se aplica a todos? É o método de reprodução da maioria das células do corpo humano – as células somáticas que formam órgãos como o fígado e os rins dividem-se como se fossem microrganismos assexuados. As únicas excepções são as nossas células germinativas que fabricam os espermatozóides e os óvulos (gâmetas) que, em última análise, dão origem a novos seres humanos.

A reprodução assexuada possibilita que qualquer organismo duplique o seu genoma inteiro na descendência, podendo ocorrer um ou outro erro aleatório de replicação. No entanto, a reprodução sexuada significa também que só metade da população pode procriar na juventude, o que reduz a taxa de reprodução e implica que ambos os sexos percam tempo e energia na busca de um parceiro. Apenas metade dos genes de um progenitor são transmitidos aos descendentes, algo que deveria ser considerado errado à luz da selecção natural, mas o certo é que a reprodução sexuada é o sistema reprodutivo da maioria das formas de vida visíveis a olho nu.

## Cronologia

**1910**

T. H. Morgan demonstra a base cromossómica da hereditariedade

**1913**

T. H. Morgan e Alfred Sturtevant (1891-1970) identificam o mecanismo da recombinação ou cruzamento (*crossing-over*) e fazem o primeiro mapeamento genético

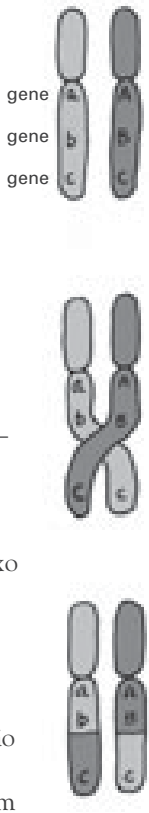
A selecção natural sobrevive contra todas as expectativas por causa do que acontece a nível genético e pelo que significa em termos de evolução. A selecção natural e a deriva genética não dependem apenas da existência de mutações aleatórias. A reprodução sexuada também conduz à variabilidade quando ocorre troca de material genético, ou seja, o processo denominado *crossing--over* (cruzamento) ou recombinação, que frequentemente origina novas combinações do código da vida, passíveis de serem transmitidas a gerações futuras. Alguma que prove ser particularmente vantajosa será favorecida, à semelhança do que se passa nas mutações benéficas.

**Meiose e mitose** A oportunidade de variabilidade surge por meio de um mecanismo especial de divisão celular que só acontece na reprodução sexuada. A esmagadora maioria das células do corpo humano é diplóide, com um total de 46 cromossomas distribuídos por dois conjuntos de 23 pares. Quando estas células somáticas se dividem, à medida que o corpo cresce ou quando se encontra num processo de cura, os genomas são copiados na íntegra através de um processo denominado mitose. Os pares de cromossomas são duplicados e os dois conjuntos separam-se aquando da divisão celular, distribuindo-se cada um dos conjuntos por cada uma das células-filhas, resultando em duas células diplóides, cada uma com 46 cromossomas idênticos aos das células-mãe.

A mitose é essencialmente a reprodução assexuada e o único local do organismo onde isso não acontece é nos locais especializados para a reprodução sexuada. Nas células da linha germinativa os óvulos e os espermatozóides são produzidos por outro mecanismo de divisão celular – a meiose. Durante a meiose, as células diplóides precursoras de gâmetas duplicam o próprio ADN, partilham-no depois igualmente entre quatro células-filha com 23 cromossomas cada uma. Nos indivíduos de sexo masculino, estas células transformam-se em espermatozóides e nos de sexo feminino uma das células transforma-se num óvulo, enquanto as outras três são descartadas como «corpos polares».

Estas células denominam-se haplóides e possuem apenas uma cópia de cada cromossoma, em vez dos pares encontrados nas células somáticas diplóides. Quando os dois tipos de gâmetas se unem durante a fecundação para gerar um embrião, volta a repor-se o complemento total de 46 cromossomas, com uma cópia de cada cromossoma fornecida por cada um dos progenitores.

**Recombinação**


gene
gene
gene
Os cromossomas herdados da mãe e do pai alinham-se durante a meiose
Os cromossomas cruzam-se
Os cromossomas trocam segmentos de ADN para produzir uma nova configuração

**1931**

Harriet Creighton (1909-2004) e Barbara McClintock (1902-1992) dão a conhecer o suporte físico da recombinação ou cruzamento

**1932**

Muller descreve a utilidade da recombinação ou cruzamento para neutralizar a denominada «roda dentada de Muller»

## Parentesco genético

A recombinação explica a quantidade do ADN que cada indivíduo partilha com a família e a razão pela qual é diferente dos irmãos. Metade do património genético de cada indivíduo provém em partes iguais do pai e da mãe porque foi concebido de gâmetas produzidos por ambos. Mas, apesar de se poder pensar que cada ser humano tem 50% do ADN em comum com os irmãos, isso de facto só acontece em média. A aleatoriedade da recombinação significa que é possível, em teoria, embora muito improvável em termos estatísticos, que um indivíduo tenha herdado um conjunto de alelos completamente diferente do dos seus irmãos.

***Crossing over* (cruzamento)** A união de material genético de dois indivíduos contribui para a variabilidade ao criar combinações diferentes de cromossomas. Mas não é só assim que a reprodução sexuada constitui um valor acrescentado deste processo: é também única a composição de cromossomas que entra em cada espermatozóide e óvulo.

Quando os cromossomas emparelhados se alinham durante a meiose trocam material genético entre si. As duas cadeias de ADN – uma herdada da mãe e outra do pai – interligam-se e separam-se nos locais em que estão entrelaçadas. Estes segmentos unem-se depois aos seus vizinhos de forma a que os genes se «cruzem» nos cromossomas, resultando num gâmeta com um cromossoma inteiramente novo que é uma mistura dos genes paternos e maternos.

Este cruzamento significa que a combinação de alelos é única, embora cada gâmeta receba uma cópia de cada gene. Os espermatozóides não terão cromossomas que provenham inteiramente da mãe ou do pai, à semelhança dos das suas células somáticas, irão sim ter novos cromossomas com novas porções de material genético de cada um dos progenitores. Os genes estão assim a ser reagrupados para sempre, com formas ligeiramente diferentes, e essa recombinação pode até ocasionalmente uni-los para criar novos genes. Algumas permutações e fusões de genes podem ser benéficas, mas há outras que são perniciosas, sendo esta outra fonte de variabilidade hereditária em que a selecção natural pode actuar.

A recombinação permite ainda aos cientistas fazer o mapeamento dos genes nos cromossomas, por meio do conceito de ligação factorial já apresentado no Capítulo 3. Tal como T. H. Morgan o entendeu, os genes que estão muito próximos nos cromossomas tendem também a ser herdados em conjunto e a razão para isso acontecer reside no cruzamento. Os genes não são trocados entre os cromossomas um a um, mas antes como partes de blocos de maior dimensão. Os dois genes que se localizem no mesmo bloco ou «haplótipo» estarão ligados – os indivíduos que herdam um deles, tendencialmente, herdarão o outro também.

**A razão da reprodução sexuada** Nas espécies com reprodução sexuada, a meiose e a recombinação fornecem a cada indivíduo um genótipo pessoal e esta variabilidade extra pode ser adaptativa. Na reprodução assexuada, as mutações são invariavelmente transmitidas à descendência, mesmo que sejam nocivas, provocando um efeito conhecido como a roda dentada de Muller (ver caixa), mecanismo pelo qual os genomas tendem a perder qualidade com o decurso do tempo. Através do cruzamento, a reprodução sexuada torna possível a diferenciação entre progenitores e descendentes. Metade destes não receberá os genes egoístas (potencialmente nocivos) que seriam transmitidos em caso de reprodução assexuada – um ponto a favor da espécie humana.

A variabilidade genética a que a reprodução sexuada dá origem significa também que é mais difícil para germes e parasitas alastrarem imediatamente a populações inteiras. Uma tal diversidade torna muito mais provável que alguns indivíduos tenham um grau de resistência genética que lhes permite sobreviver sempre a novas epidemias e gerar gerações futuras com alguma imunidade. A variedade sexual dá à espécie que dela usufrui uma vantagem na vida.

## A roda dentada de Muller

Quando um organismo se reproduz assexuadamente, todo o genoma será copiado na descendência. Hermann Muller compreendeu que isto representava uma enorme desvantagem porque se um erro de replicação provocar uma mutação deletéria, esta será sempre transmitida aos descendentes de determinado indivíduo. O mesmo acontece cada vez que surgem novas mutações e, assim, a qualidade genética de um organismo deteriora-se com a passagem do tempo. Muller comparou este processo a uma roda dentada em que os dentes permitem apenas um movimento unidireccional.

A reprodução sexuada e a recombinação conseguem neutralizar a denominada «roda dentada de Muller», pois graças a elas nem todas as mutações de um progenitor passam para os descendentes. Muitos organismos assexuados, como por exemplo as bactérias, desenvolveram outros mecanismos de troca genética de forma a evitar os efeitos negativos.

## a ideia resumida

A reprodução sexuada gera indivíduos únicos do ponto de vista genético

# 07 Genes, proteínas e ADN

**Francis Crick: «A partir do momento em que se aceita o papel único e crucial desempenhado pelas proteínas não parece haver muito mais que os genes possam fazer.»**

É perturbador para qualquer indivíduo ver a sua urina ficar negra e, no entanto, durante séculos pouco se investigou sobre a causa de tal fenómeno, a alcaptonúria, talvez porque é, em grande medida, inofensivo. Na década de 1890, esse fenómeno atraiu a atenção de Archibald Garrod. Quando, pouco tempo depois, se deu a redescoberta das leis de Mendel, este médico reparou que esta disfunção seguia o padrão mendeliano da hereditariedade, identificando não apenas uma das primeiras doenças de origem genética mas também uma regra geral desta área do conhecimento, ou seja, a de que os genes funcionam através da produção proteica.

Apesar de ser uma patologia rara, a alcaptonúria afecta cerca de um em cada 200 000 indivíduos. Garrod verificou que ocorria com maior frequência em casamentos entre primos em primeiro grau. Observou ainda que, em famílias com uma propensão para sofrer dessa doença, havia um rácio de três para um nos descendentes não afectados em comparação com os afectados. Archibald Garrod compreendeu que seria exactamente esta a proporção se a alcaptonúria fosse causada por um gene recessivo e não, como então se pensava, por uma infecção.

Os conhecimentos que este médico tinha de bioquímica levaram-no ainda a sustentar que esse gene desempenhava uma função específica.
A substância que escurece a urina chama-se ácido homogentísico, geralmente destruído pelo organismo. Garrod suspeitou, acertadamente,

## Cronologia

**1869**
Friedrich Miescher (1844-1895) descobre o ADN

**1896**
Archibald Garrod (1867-1836) inicia o estudo das origens da alcaptonúria

que os doentes que sofriam de alcaptonúria não tinham uma enzima (proteína que catalisa as reacções químicas) essencial para a sua eliminação e, assim, excretavam-na através da urina, escurecendo-a.

**Um gene, uma proteína** Archibald Garrod concluiu das suas observações que a função dos genes era a produção de proteínas. Muitos outros problemas de saúde poderiam ser provocados por «erros congénitos de metabolismo» semelhantes, como lhes chamou no título de um livro que publicou em 1909. Esta tese revestiu-se de um enorme significado, pois mostrou como os genes e as mutações genéticas influenciam a biologia. No entanto, talvez porque as doenças que Garrod investigava fossem relativamente pouco conhecidas na época, as teorias por ele avançadas permaneceram na obscuridade durante décadas.

As teorias de Garrod careciam também de provas concretas, que só viriam a ser fornecidas na década de 1940 por George Beadle – outro discípulo de T. H. Morgan – e pelo geneticista Edward Tatum. A investigação levada a cabo por Beadle sugerira que a cor dos olhos da mosca-do-vinagre poderia ser determinada por reacções químicas controladas geneticamente, mas o organismo dessa mosca é demasiado complexo para que se pudesse comprovar a teoria de forma experimental. Em vez disso, Beadle e Tatum voltaram-se para o simples bolor do pão, um fungo chamado *Neurospora crassa*, que expuseram à radiação para gerar mutações.

Quando os mutantes foram cruzados com bolor normal, alguns dos seus descendentes multiplicaram-se livremente, mas outros só se dividiram quando se acrescentou ao meio de cultura um aminoácido específico, a arginina. Estes bolores tinham herdado uma mutação no gene de uma enzima essencial para a produção da arginina. A não ser que o aminoácido essencial fosse fornecido de outra forma, a levedura não conseguiria crescer.

Este facto sugeria a formulação de uma regra simples: os genes contêm instruções para a produção de uma determinada enzima que vai depois actuar nas células. Apesar desta regra ter posteriormente sofrido várias alterações – alguns genes conseguem produzir mais do que uma enzima, ou componentes mais pequenos das proteínas –, está certa no essencial. Os genes não controlam a química das células directamente, fazem-no por intermédio das proteínas que produzem, ou não, devido às mutações.

Esta afirmação teve implicações profundas na medicina, pois, embora seja difícil alterar os genes defeituosos causadores de doenças, algumas condições genéticas podem tratar-se pelo método mais directo de substituição da proteína em falta. Por exemplo, pode fornecer-se

**1941**

George Beadle (1903-1989) e Edward Tatum (1909-1975) confirmam que os genes produzem proteínas e formulam a tese «um gene, uma enzima»

**1944**

Oswald Avery (1877-1955), Maclyn McCarty (1911-2011) e Colin MacLeod (1909-1972) demonstram que o ADN contém informação genética

**1952**

Alfred Hershey (1909-1977) e Martha Chase (1927-2003) usam a marcação radioactiva para confirmar o papel desempenhado pelo ADN

## Vida em Marte?

Se alguma vez for descoberta vida primitiva em Marte – ou, aliás, em qualquer outro local –, a primeira pergunta dos cientistas vai ser: «Essa vida tem por base o ADN?» As instruções genéticas de todos os organismos terrestres estão inscritas no ADN (à excepção de alguns tipos de vírus-ARN, e estes não conseguem reproduzir-se sem um hospedeiro baseado no ADN). Esta é uma prova irrefutável de que todos os organismos, em última análise, descendem de um antepassado comum.

As mesmas conclusões são válidas se a vida extraterrestre também usar o ADN. Pode ser que a semente que originou vida em Marte tenha sido transportada num meteorito por microrganismos levados do planeta Terra. Ou talvez o oposto seja verdade – e todos nós tenhamos de facto vindo de Marte.

aos hemofílicos a enzima que provoca a coagulação do sangue uma vez que os seus organismos são geneticamente incapazes de a produzir.

**Apresente-se o ADN** A descoberta de que os genes contêm o código para produzir proteínas questionou o conhecimento convencional da sua construção, uma vez que a convicção generalizada era a de que os genes eram proteínas. Se as proteínas fossem, de facto, produzidas por genes, teria de existir outra explicação para a base química da hereditariedade. Essa explicação residia numa substância misteriosa que, em 1869, o cientista suíço Friedrich Miescher fora o primeiro a purificar a partir de ligaduras descartadas cheias de pus, ou seja, o ácido desoxirribonucleico, ou ADN.

A existência do ADN em quase todas as espécies de células era já conhecida; no entanto, e apesar de Miescher ter suspeitado de que o ADN desempenhava um papel na hereditariedade, a sua função permaneceu no reino da especulação até que, em 1928, Oswald Avery, Maclyn McCarty e Colin MacLeod deram início a uma importante série de experiências. Os colaboradores de Avery estranharam que uma bactéria que provoca pneumonia (pneumococo) existisse sob duas formas, uma patogénica e outra não-patogénica. Quando estes cientistas injectaram ratos com bactérias não-patogénicas vivas e bactérias patogénicas mortas, verificaram, surpreendidos, que todos os ratos adoeciam e morriam. Os germes inócuos tinham adquirido de alguma forma a virulência dos inactivos.

Na tentativa de encontrar aquilo que denominaram «o princípio transformante», durante mais de uma década estes cientistas levaram a cabo uma outra experiência com grandes quantidades de bactérias que tratavam com enzimas sucessivas que destruíam determinadas substâncias químicas para poderem testar os diversos candidatos à transmissão de informação de bactéria para bactéria. Só quando usaram uma enzima que degrada o ADN é que a transformação foi impedida: o ADN era o mensageiro. Em 1952, coligiram-se mais

provas do papel desempenhado pelo ADN quando Alfred Hershey e Martha Chase marcaram radioactivamente o ADN para demonstrar o que é o material genético de um bacteriófago – uma espécie de vírus que ataca as bactérias.

O ADN não é só o material que dá vida às bactérias e aos bacteriófagos, mas também a receita genérica para cada organismo vivo na Terra. Exceptuam-se apenas certos vírus que, em vez de ADN, usam o seu parente químico, o ácido ribonucleico (ARN) – e como estes não conseguem reproduzir-se sozinhos, ainda hoje se discute se podem ser considerados matéria viva.

O código ADN é escrito apenas com quatro «letras», denominadas nucleótidos ou bases (ver caixa). No entanto este alfabeto aparentemente simples chega para produzir organismos tão diferentes como os seres humanos e os arenques, as rãs e os fenos. Constrói tanto os genes que produzem proteínas como os interruptores genéticos que as ligam e desligam, e auto-replica-se, permitindo que todo o código seja copiado cada vez que ocorre a divisão celular. É o *software* da vida, contendo toda a informação necessária para construir e fazer funcionar um organismo.

## O abecedário do ADN

As moléculas de ADN são constituídas por fosfatos e açúcares, que lhe fornecem o suporte estrutural, e compostos ricos em nitrogénios denominados nucleótidos ou bases que codificam a informação genética. Existem quatro tipos de bases azotadas – adenina (A), citosina (C), guanina (G) e timina (T) – e, em conjunto, estas bases fornecem as letras com que se escreve o código genético.

As bases podem ainda subdividir-se em duas classes: a adenina e a guanina são estruturas maiores chamadas purinas e a citosina e a timina são piramidinas mais pequenas. Cada purina tem uma piramidina complementar a que se liga – A liga-se a T, e C a G. As mutações também tendem a substituir purina por purina ou uma piramidina por uma piramidina – A sofre geralmente a mutação para G e C para T.

## a ideia resumida

**Os genes produzem proteínas e são constituídos por ADN**

# 08 A dupla hélice

**James Watson: «Naquela altura… eu só me interessava pela estrutura do ADN… O facto de não haver raparigas na em Cambridge contribuía para que isso acontecesse.»**

A 28 de Fevereiro de 1953, Francis Crick foi almoçar com James Watson ao pub *Eagle*, em Cambridge. Ninguém acreditou, mas anunciaram às pessoas que os rodeavam que tinham descoberto «o segredo da vida». Francis Crick tinha 36 anos, era físico e estava a acabar o doutoramento. O seu colaborador era um norte-americano de apenas 24 anos e ambos tinham sido proibidos de estudar o problema que agora afirmavam ter solucionado: a estrutura da molécula de ADN que há mais de uma década se sabia ser transmissora de hereditariedade. Até Watson, um jovem que não era propriamente conhecido pela circunspecção, ficou desconcertado pela ousadia do amigo, pois continuava a interrogar-se se o que tinham descoberto estava certo.

**«É provável que a maior parte, ou mesmo toda, a informação genética de um organismo seja transportada pelo ácido nucleico – nomeadamente pelo ADN, apesar de alguns pequenos vírus usarem o ARN como seu material genético.»**

**Francis Crick**

Mas não havia razão para preocupações. A descoberta de que o ADN se enrola numa dupla hélice foi um dos feitos científicos mais notáveis do século XX. Apesar da genética ter nos seus primórdios demonstrado claramente que os genes determinam a hereditariedade, pouco avançara sobre o modo como isso aconteceria. Francis Crick e James Watson mudaram isso ao demonstrar o funcionamento dos genes. Os dois iniciaram uma nova era da biologia molecular, em que a actividade genética podia ser seguida, mapeada e, em última análise, até alterada.

A noção da dupla hélice indicava como o código da vida se replica com a divisão celular, processo em que cada cadeia fornece um modelo a partir do qual se podem duplicar instruções genéticas. Crick e Watson afirmaram num artigo publicado na revista *Nature*, em Abril desse ano: «Estamos cientes de que o

## Cronologia

**1950**

Erwin Chargaff (1905-2002) descobre que os rácios de adenina-timina e da citosina-guanina são sempre os mesmos, sugerindo o emparelhamento das bases

**1951**

Linus Pauling (1901-1994) avança com a teoria da tripla hélice para a estrutura do ADN

emparelhamento específico que postulámos sugere imediatamente um mecanismo possível de replicação do material genético.»

**Em busca da estrutura** Já no início da década de 1950 se suspeitava da importância que o ADN podia ter para a hereditariedade e havia várias equipas de investigadores a procurar resolver a estrutura dessa molécula. Nos Estados Unidos, Linus Pauling já demonstrara que muitas proteínas estavam enroladas numa hélice parecida com um botão de mola e avançara, erradamente, com a ideia de uma tripla hélice do ADN. Entretanto, no King's College, em Londres, Rosalind Franklin e Maurice Wilkins estudavam o ADN por efeito de difracção dos raios X, processo que analisa o modo como as moléculas disseminam as radiações na tentativa de encontrar a solução para a sua forma.

Francis Crick e James Watson, na Universidade de Cambridge, em Inglaterra, estavam a usar a mesma ferramenta mas sob diferentes perspectivas – o objectivo de Crick era a estrutura da proteína e o de Watson o vírus da planta do tabaco – mas ambos consideravam o ADN bem mais interessante. No entanto, durante algum tempo, Laurence Bragg, o chefe de equipa, proibiu-os de investigar o ADN porque pensava que isso poderia constituir um elemento distraidor e uma atitude não muito elegante, pois significaria que se iriam imiscuir na investigação do laboratório de outra universidade, King's College.

Crick e Watson continuaram a trabalhar na estrutura do ADN, a princípio de forma sub--reptícia, tendo depois acabado por obter a autorização de Bragg. Com um pouco de sorte, genialidade e alguma perfídia, resolveram a questão conciliando o trabalho de outros investigadores com a sua própria investigação. O

## A «Dama Negra» do ADN

O papel desempenhado por Rosalind Franklin na descoberta da dupla hélice continua a gerar enorme controvérsia. É inegável a importância das imagens de raios X tirados por Franklin. Brenda Maddox, autora da sua biografia, argumenta que Franklin foi vítima de sexismo porque nunca lhe foi dado o mérito devido.

Crick, Wilkins e especialmente Watson não reconheceram na altura o importante contributo dado por Franklin, embora contra-argumentassem, com alguma razão, que ela nunca entendera exactamente o significado inicial dessa investigação. Franklin acabou também por ser excluída do Prémio Nobel de Medicina, que os três cientistas partilharam em 1962, por uma razão perfeitamente inocente: morrera de cancro do ovário, em 1958, e o Prémio Nobel não é atribuído a título póstumo.

**1952**

Rosalind Franklin (1920-58) tira a imagem cristalográfica com raios X do ADN que sugere uma dupla hélice

**1953**

Francis Crick (1916-2004) e James Watson (1928 - ) identificam a dupla hélice

## Linus Pauling

Na corrida para identificar a estrutura do ADN, os fundos para investigação de ponta não foram concedidos a Watson ou Crick, mas sim a Linus Pauling, o brilhante químico norte-americano que já fizera descobertas cruciais sobre as ligações químicas e a estrutura da proteína. Pauling foi o primeiro a avançar com a estrutura helicoidal da molécula de ADN e, apesar de a sua proposta inicial conter vários erros, poderia ter derrotado a equipa da Universidade de Cambridge se não fosse o seu envolvimento político activo.

Em 1952, Pauling foi acusado de ser simpatizante da ideologia comunista, tendo-lhe sido confiscado o passaporte. Viu-se, assim, forçado a cancelar uma viagem ao Reino Unido, o que impossibilitou o visionamento das imagens obtidas por Rosalind Franklin, imagens essas que permitiram a Watson e Crick solucionar o problema.

primeiro rasgo de sorte consubstanciou-se com a visita de Erwin Chargaff ao Reino Unido. As experiências de Chargaff nos Estados Unidos tinham mostrado que as quatro bases do ADN ocorrem sempre nos mesmos rácios – as células têm quantidades iguais dos pares de bases adenina (A) e timina (T), e citosina (C) e guanina (G). As palestras de Chargaff permitiram a Crick e Watson compreender que as bases do ADN aparecem emparelhadas, com a letra A sempre ligada a T e a C ligada a G. Estava assim definida uma das peças fundamentais da dupla hélice.

A investigação de Rosalind Franklin forneceu outra dica essencial. Em 1952, Franklin tirara uma imagem obtida com raios X da molécula do ADN, conhecida como Foto 51. Maurice Wilkins mostrara essa imagem a James Watson sem conhecimento da investigadora. Por outro lado, Francis Crick tomara conhecimento da investigação de Franklin quando Max Perutz, orientador da tese dela e membro da comissão que estava a rever o trabalho a ser apresentado ao Conselho de Investigação Médica, lho facultou inadvertidamente. Crick e Watson compreenderam que utilizando a combinação dos rácios proposta por Chargaff, a imagem sugeria a estrutura potencial do ADN.

Os dois cientistas conseguiram, assim, passar do modelo conceptual à prática porque, ao contrário de Franklin, não se limitaram à investigação laboratorial. Embora a imagem obtida por meio dos raios X fosse crucial, Crick e Watson apreenderam o seu significado utilizando meios tecnológicos pouco sofisticados, como modelos de papelão e peças metálicas representando os componentes do ADN para testar as estruturas possíveis pelo método tentativa e erro. A Foto 51, qual chave de um *puzzle*, indicava uma estrutura em que todas as peças encaixavam. E essa estrutura – a dupla hélice – funcionava na perfeição.

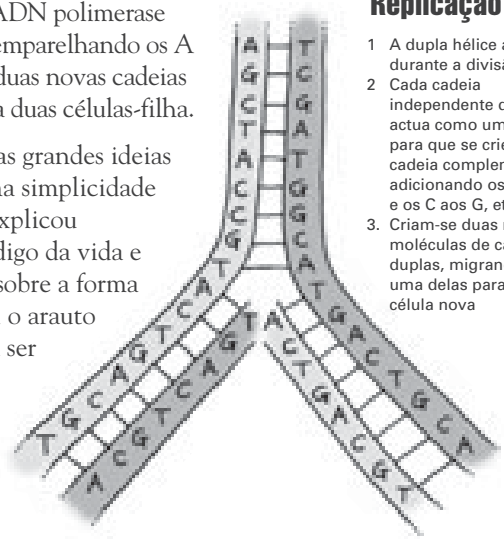
**Como funciona a hélice** A molécula ADN é constituída por duas cadeias de bases ligadas. Cada base une-se ao seu parceiro natural – A a T e C a G – por uma ponte de

hidrogénio e é sustentada, na outra extremidade, por um esqueleto de açúcar e fosfato. Este sistema de emparelhamento significa que as duas cadeias de ADN se enrolam uma na outra numa dupla hélice, como uma escada de corda torcida. Cada cadeia é a imagem em espelho da outra – onde uma tem um A, a sua parceira tem um T, e vice-versa. Se a primeira cadeia é ACGTTACCGTC, a outra será TGCAATGGCAG.

Esta estrutura deixa transparecer a função que tem. A sequência das bases do ADN codifica informação genética duas vezes, tornando-a maravilhosamente simples de copiar. Quando uma célula se divide, uma enzima quebra as pontes de hidrogénio que unem os pares de base, abrindo a dupla hélice como um fecho de correr em direcção ao centro, nas duas cadeias constituintes. Estas podem então servir como modelos para a replicação. Uma segunda enzima chamada ADN polimerase agrega novas bases às letras de cada cadeia, emparelhando os A com os T e os C com os G. O resultado são duas novas cadeias de ADN que fornecem o software genético a duas células-filha.

À semelhança do que aconteceu com outras grandes ideias na área da genética, a dupla hélice é de uma simplicidade transparente. No entanto, a dupla hélice explicou imediatamente como ocorre a cópia do código da vida e abriu caminho para descobertas ulteriores sobre a forma como esse código influencia a biologia. Foi o arauto de uma nova idade genética em que viria a ser possível usar o ADN para diagnosticar doenças, desenvolver medicamentos, apanhar criminosos e até mesmo modificar a vida. Mas se esta estrutura é simples, o mesmo já não se pode dizer das suas consequências.

**Dupla hélice**



**Replicação**

1 A dupla hélice abre-se durante a divisão celular
2 Cada cadeia independente de ADN actua como um modelo para que se crie uma cadeia complementar, adicionando os A aos T, e os C aos G, etc.
3. Criam-se duas novas moléculas de cadeias duplas, migrando cada uma delas para cada célula nova

## a ideia resumida

**A estrutura do ADN deixa transparecer a função que desempenha**

# 09 Decifrar o código genético

**Francis Crick: «Agora parece bastante provável que muitos dos 64 tripletos – ou seja, na prática, quase todos – possam codificar um ou outro aminoácido, e que, de um modo geral, tripletos distintos podem codificar um aminoácido.»**

A dupla hélice explicava o modo como os genes eram copiados e, portanto, como a informação genética era transmitida de forma rigorosa de célula para célula e de geração em geração. Sugeria igualmente que as mutações nas letras do ADN seriam hereditárias, confirmando a Teoria da Evolução de Darwin, com algumas modificações. Porém, a estrutura helicoidal não dizia como os genes realizavam a segunda função vital para além da replicação, ou seja, como se processava a síntese proteica que constitui a força motriz da biologia.

O código genético estava claramente associado a quatro letras – o A, C, G e T do ADN – que dão instruções para a produção dos 24 aminoácidos que compõem as proteínas, mas enquanto não fosse decifrado, o código não tinha qualquer significado. A biologia não dispunha da Pedra de Roseta, ou seja, de uma chave para decifrar as mensagens codificadas no ADN.

Essa chave viria a ser fornecida pelo modelo conceptual de Francis Crick e pelas experiências lideradas pelo bioquímico Marshall Nirenberg e pelo biólogo Jacques Monod, que comprovaram a teoria. Pouco mais do que uma década após a descoberta de que o código genético fazia parte da dupla hélice, tinha-se conseguido decifrá-lo, estando assim encontrado o princípio organizador da biologia molecular.

## Cronologia

**1958**

Francis Crick propõe o sistema de codificação de tripletos para o ADN, o papel desempenhado pelo ARN como molécula adaptadora e o «dogma central»

**A molécula adaptadora: o ARN mensageiro** Crick e Watson identificaram a dupla hélice através da recolha de provas que interpretaram correctamente. Mas o próximo passo de Crick, uma verdadeira jogada de mestre, foi mais especulativo, pois surgiu antes de quaisquer dados baseados em experiências. Trata-se da noção de que o ADN pode ser traduzido em aminoácidos através de uma molécula «adaptadora» – um intérprete que se encarrega de transmitir as informações dos genes às fábricas de proteínas celulares.

Por volta de 1960 comprovou-se que a intuição de Crick estava certa. No Instituto Pasteur de Paris, a equipa de Jacques Monod utilizou bactérias e vírus bacteriófagos que as parasitam para demonstrar que o ADN produz, de facto, uma molécula adaptadora constituída por um «parente» químico próximo chamado ácido ribonucleico (ARN).

O ARN é parecido com o ADN à excepção de algumas diferenças estruturais, residindo a principal distinção no facto de o ARN usar, em vez da timina, um nucleótido semelhante, denominado uracilo (U). É mais instável e, como tal, tem um tempo de vida mais curto na célula. Para além disso, forma diferentes tipos de moléculas com funções especializadas.
A molécula adaptadora de Crick é conhecida como o ARN mensageiro, uma molécula de uma só cadeia para a qual os genes são copiados, num processo chamado transcrição. Este ARNm é utilizado para produzir proteínas, num mecanismo designado por tradução.

Como na replicação do ADN, a dupla hélice abre-se e uma das cadeias de ADN expostas serve de molde para a síntese de ARNm. Nesta transcrição, os C nos genes transformam-se em G no

## O dogma central

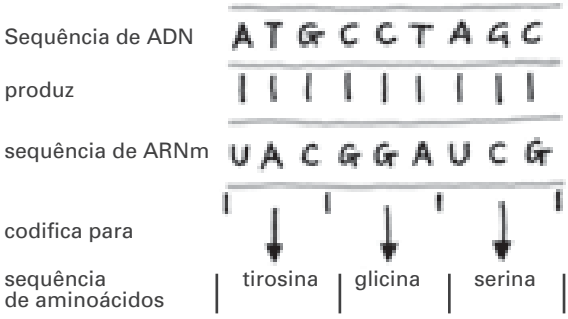
Um outro contributo importante de Francis Crick foi aquilo a que chamou «o dogma central» da biologia, ou seja, a noção de que a informação genética processa-se geralmente num sentido único. O ADN pode replicar-se em ADN ou ser copiado para ARNm pelo mecanismo da transcrição ou ser transcrito para o ARNm e o ARNm pode produzir proteínas, mas não é possível reverter este processo.

Há apenas três excepções a esta regra. Existem alguns vírus que podem replicar-se ao copiar ARN directamente para ARN ou realizar «transcrição reversa» de ARN para ADN. É igualmente possível, se bem que apenas em laboratório, traduzir o ADN directamente em proteínas. No entanto, a informação proteica nunca pode ser convertida em ARN, ADN ou mesmo em proteínas. A redundância do código genético impossibilita esta acção.

**1960**
Jacques Monod (1910-1976) demonstra que o ARN mensageiro é a molécula adaptadora

**1961**
Marshall Nirenberg (1927- ) descobre o primeiro código tripleto para um aminoácido

**1966**
Completa-se a identificação dos 64 tripletos




ARNm, os T em A, os G em C e os A em U, em que o uracilo substitui a timina na molécula ARN. Estes sinais genéticos migram depois do núcleo das células para as estruturas sintetizadoras de proteínas, os ribossomas, que adicionam um a um os aminoácidos nas cadeias na ordem determinada pelo código genético. Um outro tipo de ARN, o ARN de transferência, é responsável pelo transporte dos aminoácidos até ao local da síntese de proteínas. O carácter instável de ARNm faz com que, tal como na série televisiva *Missão Impossível*, as mensagens se autodestruam após terem concluído a sua missão. Não há, por isso, o perigo de as moléculas de ARNm ficarem por perto e criarem proteínas nocivas quando estas já não são necessárias.

**Tripletos** Mas como sabem os ribossomas quais os aminoácidos escolhidos? E como adivinham quando devem começar e terminar as cadeias de proteínas? A resposta reside na sequência de bases nos genes, através dos quais as passagens de ADN e ARNm especificam determinados aminoácidos. O código genético, inicialmente proposto por Crick, é extremamente simples e baseia-se em combinações de apenas três letras do ADN, ou seja, nos tripletos.

O significado dos tripletos começou a ser descoberto pela investigação de Marshall Nirenberg que, em 1961, misturou ribossomas da bactéria *E. Coli* com aminoácidos e bases únicas de

## Exões e intrões

Nem todo o ADN contido num gene se utiliza para expressar ou produzir proteínas. As partes que interessam chamam-se exões. Os exões aparecem alternados com segmentos do ADN não codificante, designados intrões, que não intervêm na produção de proteínas contidas nos genes. Embora o ADN seja copiado para o ARNm, os intrões são depois removidos através de enzimas especiais enquanto os exões se ligam entre si para, por meio de um processo conhecido como *splicing*, ordenar a síntese de uma proteína.

Este fenómeno explica-se bem através da analogia com um filme que passa na televisão. As cenas que o espectador quer ver são os exões. Estas cenas são interrompidas pelos anúncios – os intrões – que, obviamente, não fazem parte da história. Se o espectador gravou o filme, pode passar rapidamente os anúncios para ver o filme todo sem interrupções – um processo muito parecido com o que acontece com a interpretação que os ribossomas fazem dos segmentos de exões que se tornam contíguos após terem sido submetidos a *splicing*.

ARN. Ao adicionar uracilo puro, obteve como resultado cadeias longas do aminoácido fenilalanina semelhantes às proteínas. O primeiro tripleto acabava de ser decifrado – o ARNm com a mensagem UUU significava a inserção de uma molécula de fenilalanina na cadeia proteica. Em cinco anos, definira-se o significado das 64 combinações das quatro bases e decifrara-se o código genético.

Como existem 64 tripletos ou codões possíveis mas só 24 aminoácidos, alguns destes são especificados por mais de um codão. A fenilalanina, por exemplo, é formada pelo codão UUU ou UUC. Há seis maneiras diferentes de formar cada um dos aminoácidos leucina, serina e arginina. Apenas dois dos 20 aminoácidos são especificados por codões únicos: o triptofano (UGG) e a metionina (AUG). O AUG é igualmente o «codão de iniciação» que ordena aos ribossomas que comecem a adicionar os aminoácidos, significando isto que a maioria das proteínas começa com a metiodina. Há três «codões de finalização» – o UAA, o UAG ou o UGA – que transmitem ao ribossoma que a proteína está completa.

O sistema não é tão simples quanto parece. Na verdade, Crick começou por propor um código mais elegante de 20 tripletos possíveis – um para cada aminoácido. Mas embora possa faltar algum estilo à versão existente na natureza, essa falta é compensada pela redundância do código genético que, em si, traz vantagens significativas. O facto de os aminoácidos mais importantes poderem ser produzidos por codões múltiplos gera resistência às mutações. A glicina, por exemplo, pode ser codificada por CGA, CGC, GGG ou GGU. Mesmo que a base final sofra uma mutação, o produto não se altera.

**«Parece ser uma verdade praticamente irrefutável que uma única cadeia de ARN pode actuar como ARN mensageiro.»**

**Francis Crick**

Deste modo, há menos margem para erros catastróficos de replicação que poderiam comprometer um organismo inteiro. Sob esta perspectiva, pode considerar-se que cerca de ¼ de todas as mutações possíveis é «equivalente» e o mecanismo da selecção natural implica que uma proporção ainda maior daqueles que sobrevivem – aproximadamente 75% – não tem qualquer efeito na função desempenhada pelas proteínas. O código genético pode ser comparado ao que em inglês se chama o "Princípio de Goldilocks", ou seja, a extensão de variações por ele permitida não é nem demasiado grande nem demasiado pequena, tem apenas a medida adequada para a evolução.

## a ideia resumida

### O código genético está escrito em tripletos

# 10 Engenharia genética

**Jeremy Rifkin: «O público necessita de entender que com as novas tecnologias, especialmente com a tecnologia do ADN recombinante, os cientistas podem ultrapassar por completo as fronteiras biológicas.»**

Qualquer código bem pensado não existe apenas para ser descodificado e lido. Pode também ser usado criativamente. Se era possível decifrar o código genético, então nada impedia que, em teoria, ele pudesse ser alterado e manipulado.

Quando, na década de 1920, Hermann Muller expôs as moscas-do-vinagre às radiações, percebeu que a indução deliberada de mutações permitia à Humanidade conduzir a evolução a seu bel-prazer. A dupla hélice e a decifração do código genético significavam que esse processo se podia desenrolar com rigor. Em vez de esperar pela ocorrência de uma mutação aleatória provocada por radiações, talvez fosse possível criar cromossomas e genes com funções específicas. Tinha chegado a hora da engenharia genética.

No entanto, imaginar a engenharia genética e concretizá-la são duas coisas diferentes. Os engenheiros necessitam de ferramentas para desempenharem o seu trabalho mas, como facilmente se imaginará, os tripletos de ADN não podem ser cortados e replicados com uma simples tesoura e cola. A engenharia genética começou na década de 1970 com a descoberta do que se convencionou chamar «tesoura e cola» moleculares, ou seja, uma série de enzimas que se podiam utilizar para codificar e copiar genes, cortando-os e processando-os em genomas. Os cientistas podiam agora fazer o papel de Deus e criar novas combinações de ADN até então inexistentes na natureza.

## Cronologia

**1927**

Hermann Muller (1890-1967) sugere que o código genético pode ser manipulado deliberadamente através da indução de mutações

**Década de 1960**

Werner Arber (1929- ) descobre as enzimas de restrição

**Tesouras moleculares** As primeiras ferramentas descobertas foram uma classe de proteínas denominadas enzimas de restrição, por vezes referidas informalmente como «tesouras moleculares». As bactérias produzem estas enzimas para resistir à infecção dos vírus que as parasitam (bacteriófagos); as enzimas de restrição reconhecem determinadas sequências do ADN viral e fragmentam as moléculas nesses locais.

Este processo, descrito pela primeira vez por Werner Arber na década de 1950, trazia vantagens reconhecidas para a área da genética. Se as enzimas de restrição actuam sobre porções específicas de ADN, então podem ser usadas para cortar o ADN em locais específicos. Em 1972, Hamilton Smith isolou a enzima de restrição produzida pela bactéria *Haemophilus influenzae* que actuava precisamente do modo descrito, atacando um fago a cada sequência de seis bases específicas.

Actualmente, conhecem-se mais de 3000 enzimas de restrição, cada uma delas específica para uma determinada sequência de ADN. Estas enzimas são fundamentais para a engenharia genética pois permitem que os cientistas cortem genes e partes de genes. Quando se sabe que um gene começa com uma determinada sequência de ADN e termina com outra diferente, podem utilizar-se as duas enzimas de restrição específicas dessas sequências para o cortar.

**ADN recombinante** Os fragmentos de ADN, obtidos pela acção das enzimas de restrição, podem voltar a ser ligados através das enzimas ADN ligase. Se as enzimas de restrição funcionam como uma tesoura molecular, então pode dizer-se que a ADN ligase é a

## Transcriptase reversa

A transcriptase reversa, descoberta por David Baltimore e Howard Temin em 1970, é um outro tipo de enzima fundamental em engenharia genética. Esta enzima é usada por retrovírus como o VIH para, a partir do ARN, produzirem moléculas de ADN que depois são inseridas nas células do hospedeiro com vista à replicação. Muitos dos fármacos utilizados para tratar o VIH e outros vírus actuam através da inibição da transcriptase reversa.

Esta enzima possibilita também que o ARN mensageiro seja transcrito em ADN em meio laboratorial. Pode ser uma ferramenta valiosa para rastreio genético, permitindo aos cientistas encontrar mensagens de ARNm transcrito que são depois utilizadas para inferir as sequências de ADN de que derivam.

**1970**

Hamilton Smith (1931- ) isola a primeira enzima de restrição com uma localização específica

**1973**

Herbert Boyer (1936- ) e Stanley Cohen (1935- ) fundam a *Genentech*, a primeira empresa de biotecnologia que trabalha no âmbito da engenharia genética

**1975**

A Conferência de Asilomar desenvolve protocolos de segurança para a investigação do ADN recombinante

cola ou solda molecular. Os vários fragmentos podem ser ligados entre si ou «colados» ao genoma de outro organismo. Esta técnica denomina-se ADN recombinante, ou seja, uma sequência que é realizada através da recombinação de segmentos no laboratório.

O ADN recombinante foi criado pela primeira vez na década de 1970 pelo bioquímico norte-americano Paul Berg, que ligou partes de um vírus de macaco denominado SV40 a um bacteriófago. A intenção inicial era a de inserir este vírus geneticamente modificado na bactéria *E. Coli* para que ela se replicasse, mas Berg não levou a experiência adiante porque, embora o vírus SV40 fosse inofensivo para os seres humanos, desconhecia-se os efeitos que a engenharia genética poderia vir a ter sobre o vírus. Sabia-se que o SV40 havia acelerado o crescimento de tumores em ratos e que a bactéria *E. Coli* se alojava no intestino dos seres humanos. Se houvesse uma fuga das bactérias que continham o vírus recombinante, haveria o perigo de contaminarem alguém e sintetizarem proteínas de SV40 carcinogénicas.

Esta ameaça potencial fez com que Berg suspendesse a experiência e adiasse o projecto até que se pudessem avaliar adequadamente os riscos envolvidos. Berg só retomou a investigação em 1976, quando a Conferência de Asilomar publicou protocolos de segurança para aplicação a investigações futuras (ver caixa). Questões semelhantes são recorrentes na engenharia genética. Embora milhares de produtos recombinantes tenham sido utilizados com segurança nos últimos 30 anos, ainda há quem advogue uma certa cautela.

**Os primeiros organismos geneticamente modificados** Nos Estados Unidos, Herbert Boyer e Stanley Cohen foram menos escrupulosos. Quando começaram a trabalhar em equipa, Boyer estava a estudar as enzimas de restrição e Cohen os plasmídeos, estruturas circulares de ADN bacteriano que as bactérias por vezes trocam entre si como mecanismo de defesa contra antibióticos ou fagos. Boyer e Cohen socorreram-se das novas ferramentas da engenharia genética para acrescentar um gene que confere resistência aos antibióticos a um plasmídeo e introduzi-lo na bactéria *E. Coli*. Esta bactéria tornou-se

## A Conferência de Asilomar

Em Fevereiro de 1975, Paul Berg reuniu 140 cientistas, médicos e advogados no centro de conferências de Asilomar State Beach, na Califórnia, para discutirem questões éticas levantadas pela engenharia genética.
A Conferência de Asilomar estabeleceu uma série de princípios na área da biossegurança, com vista a prevenir fugas acidentais de organismos recombinantes que pudessem vir a infectar seres humanos ou animais.
A principal recomendação determinava que se usassem células hospedeiras incapazes de sobreviver fora do tubo de ensaio quando vírus humanos ou de animais se encontrassem sob estudo. Desse modo, os riscos de propagação não intencional de uma «super» bactéria seriam muito reduzidos.

resistente aos antibióticos e assim surgiram os primeiros organismos geneticamente modificados (OGM).

A primeira aplicação do ADN recombinante ocorreu em meio laboratorial quando se clonaram genes de interesse, cortando-os e inserindo-os em plasmídeos. Quando introduzidos nas bactérias, os plasmídeos replicavam-se, produzindo uma multiplicidade de cópias de genes que podiam ser objecto de estudo. Utilizou-se uma variante deste procedimento na clonagem de segmentos do código genético humano mapeados pelo Projecto da Sequenciação do Genoma Humano (ver Capítulo 12).

**“Quando a ciência pôs a descoberto as trocas que ocorriam na natureza, deixou praticamente de ter razão de ser a preocupação de que fazer circular o ADN entre espécies diferentes iria derrubar as barreiras de reprodução habituais e afectar profundamente os processos evolutivos.”**

**Paul Berg**

Ainda mais surpreendentes – e certamente mais rentáveis – eram as potencialidades que se abriam para a medicina. Boyer verificou que, se os genes humanos podiam ser introduzidos nos plasmídeos, seria igualmente possível induzir bactérias a produzir proteínas humanas que pudessem ser usadas com fins terapêuticos. Em 1976, Boyer, com o apoio financeiro de Robert Swanson, conhecido empresário norte-americano, fundou a *Genentech* com vista a comercializar a tecnologia da engenharia genética.

A primeira actividade de sucesso desta empresa foi a produção de uma versão recombinante da insulina que até então se obtinha a partir de porcos. Boyer conseguiu criar esta hormona artificial através da inserção do gene humano da insulina na bactéria *E. Coli* através de um plasmídeo. A bactéria que recebeu o plasmídeo tornou-se numa fábrica de insulina, produzindo vastas quantidades da hormona para serem utilizadas com fins terapêuticos.

Hoje em dia, usa-se uma abordagem semelhante na criação de milhares de fármacos e outros produtos comerciais, muitos dos quais apresentam mais vantagens do que as alternativas disponíveis. Por exemplo, a hormona do crescimento (somatotropina) utilizada actualmente no tratamento do nanismo, era em tempos extraída da hipófise de cadáveres, o que fez com que muitos dos doentes fossem contaminados pela doença de Creutzfeldt-Jakob. Muller tinha acertado em cheio: os genes podiam ser modificados de acordo com as necessidades.

## a ideia resumida

A manipulação de genes é possível

# 11 Descodificação do genoma

**Fred Sanger: «Desde 1943 que este tema [sequenciação] tem sido o centro de toda a minha investigação, por um lado porque é fascinante em si e, por outro, porque estou absolutamente convencido de que o conhecimento sobre as sequências poderia contribuir imenso para a compreensão da matéria viva.»**

No início da década de 1970, a ciência já entendia a estrutura helicoidal do ADN, os tripletos que codificam as proteínas e muitas das sequências dos aminoácidos de que são feitos estes verdadeiros «burros de carga» celulares. Hamilton Smith, Paul Berg e Herbert Boyer tinham-se iniciado na engenharia genética ao definir a forma como os segmentos simples de ADN podem ser transmitidos de um organismo para outro.

No entanto, existia uma enorme barreira técnica que impedia avanços na compreensão da genética e sua exploração pela medicina. Continuava a ser extremamente difícil descobrir quais as porções de ADN que funcionavam como genes isolados e a ordem em que as «letras» do ADN os escreviam.

O geneticista Jonathan Beckwith isolou o primeiro gene de uma bactéria, em 1969, e o biólogo molecular Walter Fiers determinou a primeira sequência genética para a proteína de revestimento de um vírus em 1972. No entanto, estas descobertas implicavam a descodificação de cópias de ARN do código genético, não o próprio ADN. A técnica era lenta e pouco eficaz e, como o ARN tem uma vida muito curta, servia apenas para os genes mais pequenos. Não existia maneira de descodificar rotineiramente a sequência das bases de ADN e, assim, havia poucas hipóteses de mapear os genes complexos, muito menos as sequências genéticas completas de grandes organismos.

## Cronologia

**1972**

Walter Fiers (1931- ) define a primeira sequência de genes

**1975**

Fred Sanger (1918- ) desenvolve a sequenciação de terminação da cadeia

Uma forma superior do método de sequenciação veio a ser descoberta em 1975 pelo bioquímico britânico Fred Sanger. Este método mudou a face da biologia e revolucionou as perspectivas da compreensão e manipulação das funções dos genes e, em última análise, permitiu aos cientistas mapear o código genético da Humanidade.

## A sequenciação do genoma

A novidade da abordagem de Sanger consistiu na utilização de um único segmento de ADN como modelo para quatro experiências em placas separadas. Colocou em cada recipiente um preparado de quatro bases – A, C, G e T – e ADN polimerase, uma enzima que os usa para produzir uma nova cadeia complementar. Juntou então a cada experiência o «ingrediente mágico», ou seja, uma versão modificada de uma das bases, algo que interrompe a reacção assim que é introduzido na cadeia e assinala a sua terminação com um marcador radioactivo.

### O prémio Nobel

Só existem quatro pessoas a quem foi atribuído duas vezes o Prémio Nobel e duas delas foram distinguidas por descobertas no campo da genética. Fred Sanger recebeu duas vezes o Prémio Nobel da Química e Linus Pauling ganhou o Prémio Nobel da Química e o da Paz. O Prémio da Fisiologia ou Medicina tem sido também dominado pela genética, especialmente a partir dos avanços feitos na década de 1950. Os nomes dos laureados com o Nobel parece uma lista de individualidades da história da genética: Morgan, Muller, Beadle, Tatum, Crick, Watson, Wilkins, Nirenberg, Monod, Smith, Baltimore e Cohen. Cinco dos sete últimos Prémios estão ainda relacionados com descobertas no âmbito de genética.

À medida que as reacções se sucedem, geram milhares de fragmentos de ADN de comprimentos variados, alguns dos quais terminarão em todas as posições possíveis. Com a ajuda de um gel, estes fragmentos são então forçados a separar-se de acordo com o seu tamanho e a reordenar-se por comprimento, e a base no fim de cada porção pode descodificar-se a partir do marcador radioactivo.

Se os primeiros fragmentos, com apenas uma base, têm timina no fim, a primeira letra é T. Se os fragmentos com duas bases têm citosina no fim, o código pode construir-se até TC. Fragmentos com três bases com guanina no fim fazem a sequência TCG. Cada porção descodifica-se então da mesma forma até que todos os locais no código tenham sido preenchidos com uma letra.

**1977**

Sanger sequencia o primeiro genoma de um organismo completo, um vírus fago denominado Phi-X174

**1981**

A equipa de Sanger faz a sequenciação do genoma mitocondrial humano

**1991**

Craig Venter (1946- ) desenvolve um novo método rápido para localizar os genes pelo uso de marcadores sequenciais expressos

Este método, denominado sequenciação de terminação da cadeia, era muito mais rápido do que as alternativas existentes. Era eficiente, seguro e rigoroso, e por isso depressa se tornou o método escolhido para descodificar os genes.

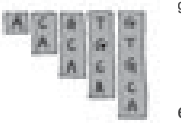
No início, a sequenciação era feita manualmente. Quando Sanger a usou para descodificar o genoma de um vírus fago chamado Phi-X174, o primeiro organismo-ADN a ser sequenciado na íntegra, contou as bases uma a uma nas bandas em gel. Este processo era obviamente muito dispendioso e demorado, mas podia ser automatizado. Em 1986, Leroy Hood, do Instituto de Tecnologia da Califórnia, inventou a primeira máquina de sequenciação de ADN. Hood substituiu a radioactividade usada na identificação das bases pela sinalização com quatro marcadores fluorescentes que brilham quando lidos com laser. O computador identifica depois individualmente cada marcador e constrói a sequenciação com todo o rigor, não tendo, assim, os técnicos de verificar os diapositivos. A sequenciação do genoma humano passou a ser feita pelas máquinas construídas pela Applied Biosystems, a empresa que comercializou a invenção de Hood.

### Sequenciação de terminação de cadeia

1 Sequência de uma única cadeia de ADN

2 Sequência ADN com um único segmento dividido em porções de comprimento variável, e base final marcada com radiação

3 Marcador radioactivo no final de cada porção é descodificado e porções são alinhadas por ordem de comprimento para gerar a sequência




**À caça dos genes** Estas novas técnicas de sequenciação facilitaram a descodificação das letras que constituem os genes, mantendo-se, no entanto, a dificuldade de encontrar os próprios genes. Os cientistas purificavam primeiro uma proteína, como a adrenalina, das células e depois descobriam a sequência dos seus aminoácidos, bem como todas as combinações possíveis de tripletos de ADN em que as instruções genéticas pudessem estar inscritas. Este processo podia levar anos.

A partir destas sequências candidatas de ADN foi possível fazer uma «sonda ADN» para as localizar nos cromossomas através da exploração de um aspecto da dupla hélice descoberta por Crick e Watson. Segmentos únicos de ADN unem-se a outros segmentos únicos compostos por bases complementares, isto é, uma sequência ACGT junta-se a uma TGCA. A sonda ADN transportando parte da sequência desse gene candidato seria marcada com radioactividade e depois misturada com material genético dos cromossomas. Caso se unisse a qualquer coisa, seria provavelmente o verdadeiro gene, que poderia depois ser isolado, descodificado e mapeado quanto à posição em que se encontrava no cromossoma.

Em finais da década de 1980, cerca de 2000 genes tinham sido descobertos por este método, sendo depois sequenciados. Um destes códigos era o da eritropoietina, uma proteína que estimula a produção de glóbulos vermelhos. Quando a empresa farmacêutica Amgen

desenvolveu uma versão recombinante desta proteína, o medicamento atingiu imediatamente vendas recorde e revolucionou o tratamento da anemia. Mas, apesar de todo o investimento por parte da indústria farmacêutica, que pensava que iam aparecer novos produtos geradores de lucros ao virar da esquina, o ritmo das descobertas manteve-se lento.

Esse ritmo melhorou subitamente nos princípios da década de 1990, graças a uma nova técnica de rastreio de genes inventada por Craig Venter, um surfista californiano e estudante tardio de biologia, área a que se dedicou depois de prestar serviço como auxiliar hospitalar no Vietname. Craig Venter compreendeu que ao sequenciar pequenas porções do ADN que se sabe serem copiadas para o mensageiro ARN, o sinalizador químico que sintetiza proteínas, era possível criar «marcadores sequenciais expressos» com que se podia detectar todos os genes do ADN cromossómico. Com este método, o laboratório de Craig Venter em breve viria a descobrir até cerca de 60 novos genes por dia. O genoma começava a revelar os seus segredos.

## O primeiro projecto de sequenciação do genoma humano: ADN mitocondrial

O genoma humano tem três mil milhões de bases de comprimento e descodificá-lo não estava ao alcance das ferramentas de sequenciação acessíveis a Sanger, nos finais da década de 70. Contudo, isso não o impediu de iniciar um projecto mais restrito de sequenciação do genoma humano.

A maioria do ADN humano está contido nos cromossomas do núcleo celular, mas existe uma quantidade ínfima nas estruturas produtoras de energia denominadas mitocôndrias. A equipa de colaboradores de Sanger começou a fazer a sequenciação desta porção mais manejável do código genético da nossa espécie e, em 1981, divulgou informação acerca das suas 16 569 bases e 37 genes.

As mitocôndrias podiam ser pequenas, mas eram extremamente importantes. Os defeitos nos genes mitocondriais podem provocar doenças e os cientistas estudam agora o modo de os transplantar de óvulo para óvulo para impedir que estas perturbações sejam herdadas. Como as mitocôndrias são transmitidas pela linha feminina de forma relativamente intacta, o ADN que contêm serve também para estudar a evolução e a genealogia.

## a ideia resumida

**Os genes podem ser isolados e descodificados**

# 12 O Genoma humano

**John Sulston: «A única maneira lógica de abordar a sequenciação do genoma humano é assumir que nos pertence, ou seja, que é património da humanidade.»**

Quando, na década de 1980, a sequenciação do ADN começou a dar a conhecer os genes humanos, perfilou-se no horizonte a possibilidade de uma descoberta ainda mais importante. Se o mapeamento de uma pequena parte de porções curtas de ADN ensinava tanto à ciência sobre biologia e doenças, não será difícil de imaginar o que a descodificação na íntegra do código genético da espécie humana poderia revelar.

No tempo em que a sequenciação de genes era manual, parecia pura fantasia um projecto pretender descodificar o genoma humano na sua totalidade, mas com o advento das técnicas de automatização, começou a defender-se a ideia de que seria possível levar a cabo tal tarefa. Em 1986, Renato Dulbecco apelou ao governo dos Estados Unidos para que financiasse esse projecto tão importante para a investigação sobre o cancro. No Reino Unido, Sydney Brenner desenvolvia esforços no sentido de conseguir que a União Europeia tomasse iniciativa semelhante.

O Ministério da Energia dos EUA, que tinha a cargo a investigação dos efeitos da radiação no ADN, decidiu assumir essa responsabilidade. «O conhecimento do genoma humano é tão necessário para o avanço da medicina e de outras ciências da saúde como o conhecimento da anatomia humana foi para o actual estado da medicina», declarava-se num relatório de 1986 elaborado por aquele ministério. Porém, outros cientistas e instituições, como os Institutos Nacionais de Saúde dos EUA mostravam-se

## Cronologia

**1986**

Renato Dulbecco (1914 - ) sugere que a sequenciação do genoma humano permitiria um melhor conhecimento do cancro

**1990**

Lançamento do Projecto de Sequenciação do Genoma Humano

mais cépticos. Alguns consideravam que esta tarefa era demasiado ambiciosa e dispendiosa. Outros eram de opinião que este projecto desviaria meios humanos e financeiros necessários a um tipo de investigação genética mais realista.

**Projecto de Sequenciação do Genoma Humano** Nos finais da década de 1980, a relevância do projecto estava comprovada. Em 1990, lançou-se o Projecto Internacional de Sequenciação do Genoma Humano, financiado por vários governos e instituições de beneficência e chefiado por James Watson. Tinha como objectivo descodificar cada um dos três mil milhões de pares de bases em que estava inscrita a informação genética da humanidade, tarefa que os arquitectos da iniciativa preconizavam levar 15 anos a completar e custar três mil milhões de dólares norte-americanos, ou seja, um dólar por cada letra de ADN.

Tratando-se de um projecto de âmbito tão vasto, não se esperava que houvesse concorrência. Contudo, em 1998, quando o consórcio público tinha completado apenas 3% do código genético, surgiu uma empresa concorrente no sector privado. Craig Venter, o geneticista que havia identificado o maior número de genes, fechou negócio com o principal fabricante dos aparelhos de sequenciação de ADN, gastando 300 milhões de dólares norte-americanos para produzir a sua própria versão do genoma.

Munido da tecnologia nova que desenvolvera, chamada estratégia de sequenciação *shotgun* do genoma humano, Venter prometia, com a sua própria empresa, a Celera, terminar a tarefa em apenas dois ou três anos, ou seja, muito antes da data prevista pelo consórcio público. Ao descobrir a estrutura do ADN, Watson tinha vencido o primeiro grande desafio da era genética, mas enfrentava agora outro, que ficaria conhecido na ciência moderna como um dos mais renhidos de sempre.

## De quem é o genoma?

Tanto o Projecto de Sequenciação do Genoma Humano como a empresa privada Celera usaram material genético de vários dadores. O ADN foi extraído do sangue, no caso das mulheres, e de espermatozóides, no caso dos homens. O genoma da Celera baseou-se em cinco indivíduos – dois homens de raça branca e três mulheres de origem afro-americana, chinesa e hispânica. Mais tarde soube-se que Venter e Smith tinham sido os dadores do sexo masculino. O projecto público usou ADN de dois homens e de duas mulheres, cuja identidade permaneceu anónima. No entanto, sabia-se que um dos homens era de Buffalo, no Estado de Nova Iorque, com o nome de código RP11. Sabia-se ainda que a amostra deste dador tinha sido utilizada com mais frequência devido à sua excelente qualidade.

**1998**
A empresa de Venter, a Celera, lança-se na sequenciação de genes a título privado

**2000**
A empresa Celera e o Projecto de Sequenciação do Genoma Humano declaram o fim dos trabalhos

**2003**
Publicação da sequência «completa» do genoma humano

**Técnicas e perspectivas diferentes** O genoma humano é demasiado vasto para ser descodificado de uma só vez. Assim, foi seccionado em fragmentos de modo a ser tratado pelas máquinas de sequenciação automática tendo as duas equipas rivais adoptado abordagens diferentes. O projecto público dividia o ADN em grandes segmentos de 150 000 bases emparelhadas, clonando depois milhares de cópias em bactérias e mapeando as localizações desses clones nos seus cromossomas. Em seguida, cada clone foi dividido em fragmentos aleatórios, sequenciados e reagrupados através da combinação das extremidades coesivas dos fragmentos de ADN. Os clones sequenciados voltaram a ser mapeados nas suas localizações cromossómicas de modo a fornecer o código completo.

Esta técnica era minuciosa, mas extremamente lenta. A Celera, empresa cujo nome vem do latim e significa «velocidade», optou por saltar a fase do mapeamento e juntar o genoma inteiro a partir de pequenos fragmentos. Este método de sequenciação *shotgun* já tinha sido utilizado para sequenciar bactérias e vírus, mas havia muitos especialistas que duvidavam da funcionalidade do método quando aplicado ao genoma humano, que é maior por um factor de 500 ou mais. Venter, porém, demonstrou que a técnica era válida ao fazer a sequenciação do genoma da mosca-do-vinagre, avançando depois para o genoma humano.

Se porventura os dois grupos rivais discordassem apenas da abordagem profissional, as relações entre eles poderiam ter sido cordiais, mas as suas visões do mundo eram muito diferentes. O Projecto de Sequenciação do Genoma Humano entendia que o código genético era património universal da humanidade, disponibilizando de imediato todos os resultados através do GenBank, uma base de dados pública, mas a empresa Celera era movida pelo lucro.

## Publicação de dados: uma espada de dois gumes?

Com a decisão de publicar os dados diariamente, a equipa do Projecto de Sequenciação do Genoma Humano esperava impedir que a Celera patenteasse o código genético na sua totalidade. Esta estratégia surtiu efeito, mas teve um custo muito alto, pois permitia à empresa Celera ter acesso ao fruto do trabalho dos seus rivais e ir redefinindo a sua própria sequenciação. Aliás, a possibilidade estava ao alcance de qualquer outra empresa de biotecnologia que podia fazer o mesmo e, de facto, fê-lo. Como o próprio Craig Venter comentou, foi esta atitude que provavelmente fez com que mais genes, e não menos, fossem patenteados à medida que outras empresas tomavam conhecimento dos resultados públicos e tentavam registar a patente dos genes mais interessantes.

Venter tinha imposto como condição aos financiadores a divulgação, sem restrições, dos dados, mas dirigia uma empresa que se propunha vender o acesso a uma base de dados genéticos importante juntamente com o *software* que podia ser usado para encontrar genes e desenvolver novos fármacos. Os investigadores universitários teriam livre acesso à base de dados, mas teriam de pagar direitos de autor sobre qualquer produto comercial que viessem a produzir.

Alguns cientistas, entre os quais se encontrava John Sulston, que chefiava a participação britânica no projecto público, encaravam a atitude de Venter como altamente reprovável, considerando-o uma espécie de pirata da genética que queria apropriar-se de uma coisa que era património da humanidade. Embora Venter tivesse sempre dito que o genoma não se podia patentear, receava-se que o objectivo da Celera fosse a privatização do genoma. O Projecto de Sequenciação do Genoma Humano acelerou o ritmo de trabalho e divulgou os dados antes que Venter se apoderasse dos resultados e reclamasse autoria sobre eles.

**“Estamos a aprender a linguagem que Deus utilizou para criar a vida.”**

**Bill Clinton**

**Empate consensual** Venter foi o primeiro a completar a sequenciação, mas o Projecto de Sequenciação do Genoma Humano terminou pouco tempo depois, fazendo com que ele concordasse que tinha havido um empate. Duas intervenções de Bill Clinton, o presidente norte-americano da altura, foram determinantes para chegar a esta trégua difícil. Em Abril de 2000, Clinton pronunciou-se a favor do genoma ser património público e isso fez com que as acções das empresas de biotecnologia, incluindo as da Celera, entrassem em queda livre na Bolsa de Valores. Penitenciando-se por esta consequência não intencional, Clinton decidiu corrigir o mal feito conseguindo a paz entre os dois rivais. A Casa Branca negociou um comunicado conjunto dos dois grupos, tendo o presidente nessa altura reconhecido publicamente a importância do contributo de Venter para a sequenciação do genoma humano.

A empresa Celera cumpriu o que prometera, divulgando a base de dados de valor acrescentado que veio a revelar-se tão útil que a maioria das instituições ligadas à ciência e das empresas farmacêuticas decidiu fazer uso dela. A mudança de estratégia do projecto público tinha excluído qualquer hipótese de patentear o genoma. Em 2004, Venter zangou-se com os investidores e demitiu-se da empresa, pondo o seu genoma de referência à disposição no GenBank, sem quaisquer restrições de acesso. A guerra do genoma havia chegado ao fim e a disputa amarga entre os dois rivais acabara por prestar um bom serviço à Humanidade. A concorrência contribuira para que a sequenciação do genoma tivesse sido feita muito rapidamente.

## a ideia resumida

**O genoma é património da Humanidade**

# 13 As lições do genoma

**Tarjei Mikkelsen: «Qualquer característica marcadamente humana derivada do ADN é provocada por uma, ou mais, destas 40 milhões de trocas genéticas [entre os seres humanos e os chimpanzés].»**

À chegada à meta, todos os participantes na corrida desenfreada para descodificar o genoma humano concordavam pelo menos com uma coisa: o «livro da vida» ia ter uma enorme quantidade de genes.

Craig Venter descobrira que a mosca-do-vinagre tinha cerca de 13 500 genes. O projecto de John Sulston para sequenciar o *Caenorhabditis elegans*, um verme nemátodo microscópico, revelara cerca de 19 000 genes. Pensou-se então que a vida humana era tão complexa que seriam necessários muitos mais genes do que esses para abranger toda a informação genética. Chegou-se ao número consensual de cerca de 100 000 genes e houve até uma empresa da área da biotécnica que anunciou que tinha classificado 300 000 genes humanos.

A publicação em 2001 de duas sequenciações provisórias do genoma constituiu uma enorme surpresa. Os estudos feitos sugeriam que a sequenciação continha apenas entre 30 000 e 40 000 genes e, mesmo assim, este número diminuiu regularmente desde então. À data de publicação deste livro, o último número avançado é de cerca de 21 500 genes, ligeiramente acima da sequenciação do peixe-zebra e um pouco abaixo da do rato. Quase não existe correlação entre a complexidade biológica de um organismo e o seu número de genes codificantes de proteína.

## Cronologia

**1941**
Beadle e Tatum demonstram que os genes produzem proteínas

**1961**
Nirenberg descobre o primeiro código de tripletos para um aminoácido

**Um gene, muitas proteínas** Desde a década de 1940, altura em que George Beadle e Edward Tatum provaram que os genes produzem proteínas, a noção de que um gene codifica uma proteína tornou-se o mantra da biologia molecular. No entanto, existem centenas de milhares de proteínas humanas, mas apenas dezenas de milhares de genes humanos, o que prova que o mantra está errado. Afinal, os genes e as proteínas são mais versáteis do que se pensava.

De facto, um único gene pode conter as receitas de muitas proteínas diferentes, em parte por causa da sua estrutura. Só as secções dos genes denominados exões contêm instruções para a síntese proteica. As informações dos intrões não codificantes são retiradas do ARN mensageiro e os exões ligam-se antes da síntese proteica.

Estes exões podem ser seccionados de muitas maneiras e, por isso, este «*splicing* alternativo» significa que um único gene pode especificar múltiplas proteínas. Alguns genes produzem apenas porções de proteínas que podem agrupar-se mediante instruções diferentes para produzir uma grande variedade de enzimas. Após a sua produção, as proteínas também podem ser modificadas pelas células. O resultado de todos estes processos é uma população de proteínas, ou «proteoma», que apresenta uma diversidade muito maior do que a contagem dos genes humanos poderia levar a supor.

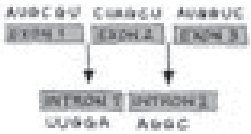
O número surpreendentemente baixo de genes humanos também indica que o «ADN lixo» – os 97% ou 98% do genoma que não codifica a proteína – poderia ser mais importante do que se pensara. Algumas regiões não-codificantes produzem mensageiros celulares diferentes, feitos de formas especializadas de ARN que funcionam como interruptores que ligam, desligam, aumentam ou diminuem a actividade genética, ou que fazem actuar o mecanismo de *splicing* de modo a que possam decidir qual a proteína a ser produzida por cada gene. Na verdade, acredita-se agora que a maioria do ADN lixo é tudo menos lixo. Algum desse ADN revela-se fundamental na regulação da maneira como os genes se expressam e tem tanta importância fisiológica como os próprios genes.

## Splicing de genes

1 Sequência de genes

2 Gene transcrito na íntegra em ARNm

3 O *splicing* elimina os intrões que não contêm informação codificante de proteína



4 Exões que contêm informação codificante de proteína são traduzidos em aminoácidos que são depois ligados em proteínas

metionina leucina metionina
triptofano arginina valina

**Década de 1990**

Estima-se que existam mais de 100 000 genes humanos

**2001**

O Projecto de Sequenciação do Genoma Humano revela que o número total de genes não ultrapassa os 40 000

**2008**

A mais recente estimativa do número de genes humanos situa-se nos 21 500

**Variação entre as espécies** Quando se comparou o genoma humano com o das outras espécies, tornou-se claro que muito poucos genes humanos são de facto únicos, pois a maioria tem um congénere em outros organismos. Cerca de 99% dos genes são partilhados com os chimpanzés e aproximadamente 97,5% com os ratos. A selecção natural não recompensa as alterações só pelo mero facto de existirem e, assim, os genes que funcionam bem tendem a ser «preservados» pela evolução. Um código muito semelhante, que expressa uma proteína muito parecida, desempenha a mesma função em espécies relacionadas com a humana. Por exemplo, tanto os seres humanos como os porcos partilham um gene semelhante de insulina e é por isso que a insulina dos porcos pôde ser utilizada para tratar as pessoas que sofrem da diabetes. A evolução não descarta genes com frequência nem cria genes inteiramente novos; por essa razão, talvez não seja assim tão estranho que retrospectivamente se tenha descoberto que a maioria dos mamíferos tem uma contagem de genes comparável.

Pelo contrário, o que acontece com frequência é que à medida que a evolução avança alguns genes são escolhidos para desempenhar novas funções. Muitos adquirem ligeiras mutações que são específicas de uma determinada espécie e que lhes permitem realizar coisas novas. Por exemplo, o gene humano denominado FOXP2 tem um congénere nos ratos e chimpanzés, mas a versão humana difere da do chimpanzé em dois locais e da do rato em três. Estas alterações minúsculas podem ter desempenhado um papel na evolução da fala, pois os indivíduos com um gene FOXP2 deficiente sofrem de perturbações da linguagem.

**Variação entre os seres humanos** É evidente que os seres humanos são geneticamente muito mais parecidos entre si do que com os chimpanzés. Segundo padrões

## Estará o genoma completo?

A maioria das pessoas pensa que a descoberta da sequência do genoma humano ficou concluída no ano 2000, quando a Casa Branca anunciou o facto em conferência de imprensa, ou em 2001, quando os grupos rivais divulgaram os seus dados. No entanto, tudo o que fora até então apresentado não passava de versões provisórias cheias de lacunas, uma vez que quase 20% do código ainda não tinha sido sequenciado. Mesmo na versão supostamente «acabada», anunciada em 2003, faltava cerca de 1% das regiões codificantes da proteína juntamente com proporções mais elevadas de ADN lixo não-codificante. Continuam a desenvolver-se esforços para preencher as lacunas existentes e completar as sequências de determinadas secções – os centrómeros no meio dos cromossomas e os telómeros nas extremidades – que ainda não estão mapeadas e têm tanto ADN repetitivo que a tecnologia padrão tem dificuldade em o descodificar.

estandardizados de aferição, 99,9% da sequenciação do genoma é universal, partilhada por todas as pessoas do planeta Terra. Os seres humanos também partilham os mesmos genes, com excepção dos casos raros em que um gene ou mais foram completamente eliminados. No entanto, o 0,1% de ADN que não é partilhado fornece um amplo campo de acção para a variabilidade, pois com 3 mil milhões de pares de bases no genoma, ainda restam 3 milhões de locais em que o ADN de cada ser humano pode ser diferente.

Estas variações implicam a substituição aleatória de uma letra do ADN por outra. Os locais onde isto ocorre denominam-se polimorfismos pontuais ou SNP – que, em inglês, se lê como a palavra «*snip*». Muitos dos SNP não produzem qualquer efeito. Como se viu no Capítulo 9, o código genético é redundante e, por isso, algumas mutações não alteram a sequência dos aminoácidos das proteínas. Contudo, existem outras que se revestem de importância fundamental, pois determinam uma proteína alterada, ou alteram o ADN lixo que controla a expressão génica.

Estes SNP são um dos primeiros elementos pelos quais a genética torna os indivíduos diferentes. Alguns têm efeitos mínimos, pois alteram características triviais como a cor do cabelo ou dos olhos. No entanto, outros há que são insidiosos e provocam directamente doenças ou alteram o metabolismo de forma a tornarem os indivíduos mais vulneráveis a condições específicas. Os SPN são responsáveis por grande parte da diversidade da vida humana.

## O genoma humano não existe

O genoma humano é uma entidade fictícia. Os únicos indivíduos que partilham todas as letras do código genético são os gémeos verdadeiros. Todas as outras pessoas são realmente seres únicos. O que a sequenciação do genoma humano fornece é uma média, um ponto de referência em relação ao qual se podem comparar as variações genéticas individuais. A sequenciação revela-nos onde estão os genes importantes que partilhamos e torna mais fácil a sua investigação. Por outras palavras, isto significa que quando os cientistas encontram SPN que parecem estar ligados a uma doença, é possível identificar os genes em que ocorrem e tentar explicar os seus efeitos.

## a ideia resumida

**A variação genética não diz respeito apenas aos genes novos**

# 14 Determinismo genético

**Francis Galton: «Seria extremamente prático recorrer a casamentos de conveniência durante gerações sucessivas para produzir uma raça humana de excepção.»**

Quando a sua versão da sequenciação do genoma humano foi tornada pública, em Fevereiro de 2001, Craig Venter participou num congresso sobre biotecnologia em Lyon, França, em cuja sessão plenária exaltou as virtudes do genoma enquanto marco fundamental para o conhecimento humano, não só pelo que nos dá a conhecer sobre o significado da genética, mas também pelo que diz sobre as suas limitações.

Segundo Venter, o facto de o genoma conter tão poucos genes pôs fim à ideia de que o comportamento, a personalidade e a fisiologia dos seres humanos são determinados na íntegra pela sua constituição genética. Venter afirmou: «Muito simplesmente, não temos genes suficientes para justificar a ideia do determinismo. A maravilhosa diversidade da espécie humana não é determinada pelo código genético. Os ambientes em que nos movemos desempenham um papel crucial.»

A lógica subjacente às ideias de Venter estava inquinada e, na verdade, John Sulston acusou-o de apresentar uma falsa questão filosófica. De facto, os 30 000 a 40 000 genes que na altura se pensava fazerem parte do genoma eram insuficientes para determinar todos os caracteres humanos, mas estava errada a implicação de que seria necessário o triplo dos genes para isto se concretizar. Tanto os factores genéticos como os ambientais são importantes para entender a condição humana e, no início, o genoma não oferecera uma explicação clara da importância relativa de cada um desses factores.

## Cronologia

**Década de 1860**

Francis Galton (1822-1911) desenvolve a ideia da promoção da «genialidade hereditária» através da reprodução

**1883**

Galton cunha a expressão «eugenia» para descrever o movimento por si fundado

Contudo, não deixa de ser meritória a intenção de Venter de desacreditar o determinismo genético. Desde os seus primórdios, a genética fora interpretada erradamente como predestinação. A noção de que os indivíduos eram prisioneiros dos seus genes ocasionara consequências sociais e científicas terríveis.

**Darwinismo social** Quando Charles Darwin publicou *A Origem das Espécies*, em 1859, optou por não referir o que a evolução dizia acerca do comportamento humano. No entanto, pouco tempo depois, os seus contemporâneos tentaram aplicar as teorias dele à sociedade. Herbert Spencer, o filósofo que cunhou a expressão «sobrevivência dos mais aptos», argumentava que as sociedades humanas deviam aprender com a natureza e melhorar a raça através da marginalização e eliminação dos mais fracos. Os apologistas do «darwinismo social» defendiam que as intervenções para ajudar os pobres e os doentes podiam ser nobres, mas acabariam por enfraquecer a raça humana ao subverter a selecção natural.

Outros pensadores apropriaram-se das teorias de Darwin para defenderem as suas próprias ideias de determinismo social. Cesare Lombroso (1836-1909) e Paul Broca (1824-1880) eram da opinião que os criminosos, os doentes mentais e os pobres de espírito eram fisiologicamente diferentes dos cidadãos comuns, respeitadores da lei, e que as suas fracas personalidades eram herdadas e imutáveis. A frenologia e a craniologia, hoje em dia completamente desacreditadas, sustentavam que determinadas características físicas e formatos de crânio reflectiam a degeneração moral ou mental, sendo amplamente usadas para apoiar essas noções.

A Teoria da Evolução foi igualmente utilizada na defesa do racismo, com o argumento de que certos grupos étnicos, em especial os que tinham um tom de pele mais escuro, representavam formas mais primitivas da humanidade, explicadas pelo seu estatuto menos evoluído. O anatomista escocês Robert Knox elaborou uma teoria antropológica que sustentava que a humanidade era um génio, uma família em que as diferentes raças humanas correspondiam a espécies de maior ou menor sofisticação, classificáveis cientificamente por grau de superioridade. Não era por acaso que os anglo-saxónicos de raça branca encabeçavam esta hierarquia étnica.

**Eugenia** Darwin rejeitou todas as correntes sociais que se inspiravam na Teoria da Evolução, em parte devido às doenças que afectavam a sua família. Dois dos seus dez filhos morreram na infância, tendo ele ficado especialmente abalado pela morte de

**«Pelo caminho cruzámo-nos com uma longa fila de imbecis. Foi absolutamente horrível. Deviam ser todos mortos.»**

**Virginia Woolf**

**1912**

O Projecto de Lei em matéria de deficiência mental, no Reino Unido, foi rejeitado no Parlamento após a campanha levada a cabo por Josiah Wedgewood

**1927**

O Supremo Tribunal dos EUA defende a lei de esterilização obrigatória no processo judicial *Buck* vs. *Bell*

**1933**

São feitas 400 000 esterilizações forçadas na Alemanha nazi

## Galton, o polímato

Hoje em dia, Francis Galton é lembrado principalmente pela ligação à eugenia, mas muita da investigação que conduziu teve resultados mais duradouros e assentava em práticas científicas mais credíveis. Antecipando as conclusões da genética mendeliana, as suas experiências com coelhos demonstraram que os caracteres não são transmitidos através da combinação de características dos progenitores, como Darwin pensara ser provável. Galton fundou a ciência da estatística moderna com a Lei da Regressão para a Média, segundo a qual resultados anormais são tendencialmente seguidos por um retorno a um valor médio. Contribuiu ainda para o desenvolvimento da ciência forense da impressão digital, e para o avanço da meteorologia, concebendo o primeiro mapa meteorológico.

Annie, de dez anos. No entanto, Francis Galton, seu primo, foi um defensor acérrimo daquela teorias. Galton, homem de grande erudição, baseou-se nos resultados da investigação que fez sobre hereditariedade para concluir que a raça humana poderia ser apurada através de reprodução selectiva, à semelhança do que acontecia com as outras espécies. Ficou, por isso, conhecido como o pai da eugenia.

Esta corrente filosófica, cujo nome vem do grego e significa «bem nascido», começou por ter como objectivo produzir uma casta de elite através de «casamentos eugénicos» entre indivíduos que gozassem de boa saúde e fossem dotados de inteligência superior. No entanto, depressa assumiu um aspecto mais sinistro, desencorajando ou mesmo impedindo a reprodução entre indivíduos que procederiam de material genético supostamente de qualidade inferior. Na forma mais extrema, a eugenia promovia a esterilização forçada dos «imbecis», deficientes, doentes mentais e outros considerados geneticamente incapazes.

**«E os outros – aquela multidão de gente de raça negra, mestiça ou amarela que não atinge parâmetros de eficiência? Bem, as coisas são como são, o mundo não é uma instituição de beneficência e penso que eles terão de desaparecer.»**

**H.G. Wells**

No final do século XIX e início do século XX, considerava-se que tanto a eugenia positiva como a negativa eram teorias progressistas de base científica. Alguns dos maiores apoiantes deste movimento eram socialistas como H.G. Wells ou Beatrice e Sidney Webb, que encaravam a eugenia como um meio de apurar a qualidade genética – e, por conseguinte, as perspectivas sociais – da classe operária.

Apesar de a eugenia ter aparecido primeiro no Reino Unido, a lei britânica nunca promulgou medidas eugénicas, havendo, no entanto, muitos outros países que as adoptaram. Nos EUA houve muitos Estados que aprovaram leis eugénicas que proibiam o casamento dos «fracos de espírito» ou até mesmo de quem sofria de epilepsia. Para além disso, 64 000 indivíduos foram submetidos a

## Legislação britânica sobre eugenia

Em 1912, o governo liberal do Reino Unido apresentou o *Mental Deficiencies Bill* apoiado pelo próprio Winston Churchill. Em caso de aprovação pelo Parlamento, previa medidas penalizadoras para quem se casasse com uma pessoa considerada intelectualmente inferior. Este documento estava redigido de tal modo que viria a permitir, numa fase posterior, introduzir alterações no sentido de aprovar a esterilização obrigatória. Josiah Wedgwood, parente de Darwin e membro do Parlamento pelo Partido Liberal, liderou a campanha contra este projecto de lei. Wedgwood atacava os princípios pouco científicos em que se baseava este projecto de lei, bem como o atentado à liberdade individual, acabando por conseguir retirá-lo. Esta foi a única tentativa de promulgar uma lei com medidas eugénicas no Reino Unido.

esterilização forçada antes da abolição desta medida na década de 1970. A Alemanha nazi foi ainda mais radical na actuação, passando da esterilização forçada de 400 000 pessoas em nome da «higiene racial» para a eutanásia dos incapacitados e, por fim, para o Holocausto.

**Inúmeros mal-entendidos** Não obstante estes atentados atrozes à liberdade do ser humano, o tipo de determinismo biológico que presidia ao movimento da eugenia assentava num enorme mal-entendido. Embora os genes tenham uma influência importante em muitos aspectos da saúde e no comportamento dos seres humanos, e muitas patologias sejam hereditárias, incluindo as doenças mentais, a maioria das características e perturbações que os apologistas da eugenia pensavam estar abrangidas não é determinada apenas pela genética. Em sentido lato, Venter tinha razão: os genes geralmente não condicionam o comportamento e a saúde dos seres humanos, embora exerçam uma influência mais subtil.

No entanto, o impacto dos crimes perpetrados por uma interpretação deturpada da hereditariedade ainda se faz sentir num vasto ramo do saber. Os erros do passado na área da genética fazem com que haja ainda muitas pessoas que vêem com maus olhos qualquer sugestão de que os genes possam desempenhar algum papel na formação da personalidade e comportamento humanos, levando a que seja considerada politicamente incorrecta até a própria investigação desses aspectos. Esta atitude, porém, carece tanto de fundamento científico quanto as teorias erróneas de Galton ou Knox.

## a ideia resumida

**Os genes podem ter influência mas raramente determinam**

# 15 Genes egoístas

**Richard Dawkins: «Somos autênticas máquinas de sobrevivência… quais *robots* programados aleatoriamente para preservar as moléculas egoístas conhecidas como genes. Eis uma verdade que ainda me espanta.»**

Para muitas pessoas, a «bíblia» do determinismo genético foi publicada em 1976 por Richard Dawkins, que, na época, era um zoólogo obscuro da Universidade de Oxford. Apesar de conter pouca investigação original, O *Gene Egoísta* pode ser justamente apregoado como uma das obras mais influentes da biologia moderna, e ainda hoje constitui um relato extraordinário da evolução, vista sob o prisma do gene.

O *Gene Egoísta* argumenta que muitos dos relatos tradicionais da evolução e da genética interpretaram erradamente um dos seus princípios fundamentais. Os organismos não utilizam os genes para se reproduzirem; pelo contrário, são os genes que exploram os organismos para se replicarem e passarem para outra geração. O gene é a unidade básica da selecção natural. Compreende-se melhor a evolução como algo que actua nestes pacotes auto-replicadores de informação e não as próprias criaturas, plantas ou bactérias que os contêm.

Em certa medida, esta afirmação é banal – desde a Síntese Evolutiva Moderna que se aceita que a variação genética é a matéria-prima que permite que a evolução aconteça. No entanto, esta afirmação é altamente controversa, pois sugere que os fenótipos criados pelos genes não possuem um valor intrínseco, ou seja, apesar de poderem melhorar a sobrevivência e reprodução dos indivíduos, grupos e espécies, os fenótipos não são, em última análise, seleccionados com este propósito. Benefícios deste género são os meios casuais pelos quais os genes asseguram o próprio futuro. O *Gene Egoísta* é a melhor

## Cronologia

**1859**
Publicação de *A Origem das Espécies,* de Darwin

**1865**
Mendel identifica as leis da hereditariedade

interpretação possível da natureza amoral da selecção natural, pois sugere que existem poucas facetas do comportamento ou da fisiologia sem influências genéticas.

**Máquinas de sobrevivência** A curta duração da vida dos seres vivos implica que a presença humana na Terra seja efémera. No entanto, os seus genes são funcionalmente imortais – pelo menos enquanto continuarem a replicar-se e a viver noutro organismo. Fazem-no construíndo «máquinas de sobrevivência» – expressão metafórica que Dawkins encontrou para falar das rosas, amebas, tigres e pessoas – que transmitem os genes de geração em geração.

Os genes que prosperam e conseguem replicar-se em maior número são os que constroem máquinas que se adaptam melhor ao ambiente em que se encontram. Dessa forma, os genes desempenham muitas vezes funções benéficas no organismo em que se encontram: dão instruções às células para produzir adrenalina, para ajudar na fuga aos predadores, insulina para metabolizar o açúcar, ou dopamina para fazer funcionar o cérebro. Mas estas adaptações são apenas produtos derivados da acção da selecção darwiniana a nível genético em que se recompensa os genes que se replicam com maior frequência.

O significado da brilhante metáfora de Dawkins é que, para um observador externo, os genes parecem comportar-se de uma forma egoísta. Os organismos respiram, alimentam-se e comportam-se de determinada maneira porque isso é do interesse dos seus genes. É um paradigma que explica muitos dos fenómenos conhecidos da biologia e medicina, incluindo a questão de saber porque adoecemos à medida que envelhecemos e acabamos por morrer. Do ponto de vista de um gene, não vale a pena construir máquinas de sobrevivência que durem

## Memes

A ideia mais original de *O Gene Egoísta* é que, à semelhança do que acontece com os genes, os fenómenos culturais podem estar sujeitos a uma forma de selecção natural. Dawkins cunhou o termo «meme» para descrever uma unidade de informação cultural – como a religião, música ou uma anedota – que passa de pessoa em pessoa competindo pela popularidade. Tal como acontece com os genes, os memes podem sofrer mutações quando os indivíduos os copiam incorrectamente. As mutações vantajosas, que tornam um meme mais memorável, tendem a prosperar, enquanto que as que destroem o seu significado acabam por desaparecer.

Este conceito é altamente controverso. Alguns filósofos consideram-no refinado, mas outros acham a analogia demasiado simples e sem provas que a sustentem.

**1953**
Crick e Watson identificam a estrutura da dupla hélice do ADN

**1966**
George Williams (1926- ) avança a perspectiva da evolução centrada nos genes

**1976**
Richard Dawkins (1941- ) publica *O Gene Egoísta*

mais tempo do que o seu objectivo, que é viver o suficiente para reproduzir e criar jovens para que os genes possam voltar a prosperar.

**A metáfora incompreendida** No entanto, a escolha de palavras feita por Dawkins abriu a porta à interpretação errada – por vezes, deliberadamente errada – de detractores que achavam a teoria demasiado reducionista e determinista. Claro que os genes não têm, nem pretendem ter, qualquer consciência do que fazem. Não são, portanto, egoístas no sentido que subentendemos. Numa crítica famosa à teoria de Dawkins, a filósofa Mary Midgley afirmou: «os genes não podem ser ou deixar de ser egoístas, tal como os átomos não podem ser ciumentos, os elefantes abstractos nem as bolachas teológicas». Esta linha de pensamento, contudo, foi um ataque clássico a um rabo-de-palha. Dawkins deixara já bem claro que os genes não são egoístas, mas que a forma como actuam parece ser egoísta. O argumento da hipótese de trabalho de Dawkins é que a evolução não tem motivo.

Outra ilação muitas vezes tirada erradamente do livro de Dawkins é que se os genes trabalham de forma egoísta, também os indivíduos devem comportar-se da mesma maneira. No entanto, tal como Dawkins esclarecera, os genes egoístas não geram necessariamente pessoas egoístas. Na realidade, os genes egoístas oferecem uma enorme variedade de explicações para o potencial evolutivo do altruísmo. Dentro das famílias, em que se partilham os genes, as pessoas têm uma motivação claramente genética para ajudar os outros.

Os biólogos peritos em matemática utilizaram ainda a teoria da concorrência para demonstrar que os genes egoístas podem prosperar ao fazer os organismos cooperar para um maior benefício comum, um conceito que se designa por «altruísmo recíproco».

A teoria do gene egoísta também não implica que os organismos possam ser explicados apenas em termos dos seus genes, como parecem pensar alguns críticos. A perspectiva da evolução

## A falácia naturalista

Uma noção errónea acerca de Dawkins e da psicologia evolutiva que ele inspirou é a de que a teoria do gene egoísta procura justificar uma moral dúbia. Este argumento é vítima da armadilha intelectual que ficou conhecida como a falácia naturalista. Só por algo ser natural não significa que esteja correcto. Dawkins torna claro na sua obra que se os genes incentivam a violência ou a violação como mecanismo de propagação, isso não constitui justificação para esses crimes. De facto, é necessário estudar essas influências para evitá-las. Dawkins afirma claramente: «Temos de compreender o que os nossos próprios genes egoístas andam a tramar porque assim ao menos temos a possibilidade de subverter os seus desígnios, algo que nenhuma outra espécie alguma vez aspirou a fazer.»

centrada nos genes é uma teoria redutora mas não é determinista, pois não exclui a influência do meio ambiente. Segundo Dawkins, os fenótipos de um indivíduo são sempre um produto dos genes e do ambiente. Essa é, de facto, uma das principais razões para que a evolução não actue sobre os fenótipos, que diferem de indivíduo para indivíduo e estão, por isso, destinados a morrer, mas actua nos genes menos sujeitos a mutações e de maior longevidade.

**Psicologia evolutiva** *O Gene Egoísta* inspirou uma geração de biólogos a pensar de novo sobre a forma como os genes influenciam a vida humana, ajudando a moldar o nosso corpo e a mente. A abordagem centrada nos genes sustentou a percepção crescente de que os seres humanos são animais, o seu cérebro um órgão que evoluiu, e que as suas inclinações não escaparam à influência dos genes egoístas cuja função é a própria sobrevivência.

Este entendimento foi especialmente importante no desenvolvimento de novos campos da psicologia evolutiva e da sociobiologia, que procuram explicar aspectos do comportamento da espécie humana em termos de adaptação darwiniana. Cientistas como Leda Cosmides, John Tooby, David Buss e Steven Pinker apresentaram argumentos convincentes de que muitos fenómenos que percorrem as diferentes sociedades humanas – como agressão, cooperação, maledicência e atitudes marcadamente femininas ou masculinas relativamente ao sexo e a comportamentos de risco – são partilhados porque evoluíram. Estas características encontram-se em todo o lado porque, pelo menos em locais e épocas passados, ajudaram os seres humanos a sobreviver e prosperar, garantindo que muitos dos genes que influenciam esses comportamentos alastrassem através do banco de genes. Os genes egoístas ajudaram a fazer das pessoas o que elas são.

**“*O Gene Egoísta* provocou uma revolução silenciosa e quase imediata na biologia. As explicações avançadas faziam sentido, os argumentos principais eram claros e baseavam-se em princípios primários, algo que, depois de ler o livro, torna difícil compreender como é que o mundo poderia ser diferente.”**

**Alan Grafen**

## a ideia resumida

## Os genes parecem egoístas mas isso não significa que as pessoas o sejam

# 16 Tábua rasa

**Karl Marx: «A História resume-se a um processo de transformação constante da natureza humana.»**

A perspectiva sustentada pelo determinismo biológico de que os factores ambientais, e não a natureza, são responsáveis em primeira instância pela formação das características dos seres humanos foi, desde sempre, fortemente contestada por uma filosofia alternativa que dá primazia às influências culturais e sociais e que se impôs no meio académico a partir da segunda metade do século XX.

Precisamente quando a biologia molecular começava a descodificar o ADN, a genética e a evolução eram relegadas para segundo plano por esta nova teoria ortodoxa, segundo a qual a biologia teria construído uma mente humana de maleabilidade praticamente sem limites. Os seus defensores argumentavam que à nascença os indivíduos eram «tábuas rasas».

A doutrina da tábua rasa, segundo a qual os seres humanos têm muito poucas características inatas, desenvolvendo-as através da experiência e do saber, está associada sobretudo a John Locke, filósofo do século XVII, embora haja versões anteriores defendidas por Aristóteles, S. Tomás de Aquino e pelo pensador islâmico Ibn Sina. Esta teoria tornou-se popular durante o Iluminismo por se adequar ao espírito de contestação da autoridade monárquica e aristocrática da época. Com efeito, se as capacidades humanas não eram inatas, mas sim adquiridas, a existência da monarquia hereditária não se justificava. Para Locke, a tábua rasa era uma afirmação da liberdade individual.

Posteriormente, a teoria foi fortemente identificada com a esquerda política. Apesar de muitos dos primeiros socialistas serem entusiastas da eugenia, as gerações posteriores começaram a desconfiar da genética pelo modo como esta foi utilizada para justificar a opressão de grupos raciais e sociais menos privilegiados, algo que se fez sentir de forma mais brutal na Alemanha nazi.

## Cronologia

### Século XVII

John Locke (1632-1704) formula a teoria da *tabula rasa*

### Início do século XX

O trabalho desenvolvido por B.F. Skinner (1904-90) e Franz Boas (1858-1942) torna conhecido do grande público o modelo das ciências sociais do desenvolvimento humano

Os liberais opunham-se radicalmente à noção de uma natureza humana biológica, que era cada vez mais encarada como um meio de as elites burguesas tentarem justificar o seu poder hegemónico.

**O modelo das ciências sociais** A doutrina da tábua rasa foi objecto de reformulação nos tempos modernos com base nas ciências sociais. Da psicologia adoptou-se a famosa ideia proposta por Sigmund Freud que as atitudes e a saúde mental de um indivíduo pudessem ser explicadas pelas suas experiências de infância. A esta noção aliou-se a abordagem comportamental de B. F. Skinner, segundo a qual as pessoas podiam ser condicionadas a reagir de variadas maneiras consoante o treino a que fossem submetidas, muito à semelhança dos reflexos condicionados de Ivan Pavlov, em que o cão salivava ao ouvir a campainha.

Da antropologia veio o contributo de Franz Boas e Margaret Mead, cujos estudos comparados sobre diferentes sociedades sugeriam que as tradições podiam condicionar o comportamento humano de inúmeras maneiras. As descobertas de Mead sobre as tribos não violentas da Nova Guiné e o amor livre entre as mulheres das ilhas de Samoa ganharam adeptos de grupos contestatários porque iam contra as ideias estabelecidas sobre violência e práticas sexuais.

Estas teorias também se adaptavam às teses políticas e económicas de Karl Marx, que encarava a natureza humana como algo que podia ser reformulado e manipulado para facilitar a revolução, tornando-se também muito aliciantes para homens de esquerda que não

## 1984

As distopias futurísticas invocam com frequência o determinismo genético, mas a mais famosa de todos expõe as potencialidades brutais da filosofia oposta. No livro *1984*, de George Orwell, O'Brien, personagem que trabalha para o Governo, diz a Winston Smith que os seus camaradas dissidentes nunca conseguirão vencer o Partido, porque este molda o comportamento dos indivíduos de modo a adequá-lo aos seus desígnios. O'Brien afirma: «Está a imaginar que existe algo chamado natureza humana que se vai indignar com o que estamos a fazer e revoltar-se contra nós. Mas somos nós que criamos a natureza humana. As pessoas são infinitamente maleáveis.»

O discurso do *Big Brother* veiculado pelo aparelho de Estado assemelha-se muito ao de Margaret Mead: «Somos levados a concluir que a natureza humana é incrivelmente maleável, respondendo com rigor e de modos diversos a condições culturais contrastantes.»

**1928**

Margaret Mead (1901-78) publica *Adolescência, Sexo e Cultura em Samoa*

**1975**

Boicote às aulas de Edward O. Wilson (1929- ) após publicação do livro *Sociobiologia: A Síntese Moderna*

**1984**

Steven Rose (1938- ), Leon Kamin (1928-) e Richard Lewontin (1929- ) publicam *Não Está nos Nossos Genes*

comungavam das ideias marxistas. Igualmente apelativo era o mantra pós-modernista de que o comportamento e o saber se constroem socialmente e de que todas as verdades são relativas.

Da combinação das teorias acima referidas nasceu o que Leda Cosmides e John Tooby designaram modelo padrão das ciências sociais do comportamento humano. Segundo este paradigma, a natureza humana não é pré-estabelecida ou partilhada, podendo ser moldada e assumir qualquer tipo de configuração se condicionada culturalmente de maneira adequada. A existirem influências genéticas, elas são completamente secundárias face aos factores ambientais. Para os seus apologistas, este modelo tornou-se axiomático para a existência de uma sociedade justa, pois se tudo se pode aprender e se o ensino está ao alcance de todos, então pode-se ensinar a valorizar a igualdade. A justiça social e a moral passaram a estar ligadas ao conceito de que quase nada na vida é pré-estabelecido ou mesmo afectado pelos genes herdados.

**Não está nos nossos genes** Muitos dos defensores desta filosofia tinham a nobre intenção de promover a liberdade individual e de lutar contra as injustiças pretensamente defendidas pelo determinismo genético pseudocientífico. A teoria ganhou popularidade entre os cientistas liberais, como Stephen Jay Gould, bem como entre cientistas sociais e homens de cultura. Mas, ao mesmo tempo, revelava-se perigosamente inflexível quanto a novas descobertas que pudessem sugerir que afinal a natureza humana era influenciada por factores genéticos. Essas provas fariam perigar os princípios da liberdade e igualdade e, nesse sentido, teriam de ser questionadas juntamente com todo o tipo de investigação que pudesse conduzir até elas.

Por consequência, os cientistas que demonstravam que o comportamento humano estava condicionado por factores genéticos arriscavam-se a que as suas opiniões fossem ridicularizadas, sendo apelidados de reaccionários ou fascistas. No espectro político, Edward O. Wilson, grande teórico evolucionista e conservacionista, não se posiciona à direita. Contudo, na década de 1970, quando se atreveu a sugerir que a natureza humana, à semelhança de outros animais, tinha uma base biológica que deveria ser objecto de estudo, viu as suas aulas serem boicotadas e foi maltratado por estudantes que lhe atiraram com baldes de água.

> **“Ao subscreverem o argumento fácil de que o racismo, a discriminação sexual, a guerra e as desigualdades políticas não faziam sentido nem estavam factualmente correctos porque a natureza humana não existia (por oposição à possibilidade de uma natureza humana moralmente desprezível), [os cientistas sociais] interpretavam qualquer descoberta sobre o tema como significando que, ao fim e ao cabo, o racismo, a guerra e as injustiças políticas não eram assim coisas tão más.”**
>
> Steven Pinker

**“Se o determinismo genético existe, aprenderemos a viver com ele. Mas reitero a opinião de que não existem provas que o suportem, já que foram sempre rejeitadas as versões imperfeitas de determinismo que surgiram nos séculos passados. A popularidade que tal teoria continua a gozar advém do preconceito social comum entre aqueles que mais beneficiam do *status quo*.”**

**Stephen Jay Gould**

Os biólogos Steven Rose, Leon Kamin e Richard Lewontin, politicamente de esquerda, publicaram em 1984 o livro *Não Está nos Nossos Genes* em que acusavam Wilson e Richard Dawkins, entre outros sociobiólogos, de defenderem um determinismo imperfeito destinado a perpetuar o *status quo*. Disseram: «Os seus apoiantes afirmam, em primeiro lugar, que a organização social, actual e passada, constitui uma manifestação inevitável da acção específica dos genes.»

Esta crítica não fazia sentido por duas razões. Em primeiro lugar, era uma acusação falaciosa. Não é possível encontrar biólogos credíveis que defendam que o comportamento e a estrutura social sejam «manifestações inevitáveis da acção específica dos genes». Os detractores do modelo das ciências sociais propõem algo muito mais modesto, ou seja, que tanto os factores genéticos como os culturais e ambientais contribuem para a configuração da condição humana. Como Dawkins afirmou numa recensão do livro *Não Está nos Nossos Genes*: «A abordagem reducionista, na acepção “a soma das partes” é obviamente uma ideia estúpida e não se encontra em nenhum trabalho de qualquer biólogo digno desse nome.»

Para além disso, o determinismo cultural pode ser tão prejudicial para a liberdade humana como o argumento genético, pois implica que em vez de sermos reféns dos nossos genes, somos reféns dos nossos pais, professores e da própria sociedade. Quem nasceu num meio economicamente carenciado será sempre desfavorecido, enquanto quem nasceu em berço de ouro manterá os privilégios. A culpa dos filhos serem autistas era das mães pouco carinhosas e distantes (as chamadas “mães frigorífico”) e os relacionamentos difíceis entre adultos eram atribuídos a famílias super-protectoras. Esta visão do mundo é tão desoladora como a que advoga que essas características são todas transmitidas pelos genes, além do pouco que tem a ver com justiça social.

## a ideia resumida

A cultura é importante mas não é primordial

# 17 Natureza através de factores ambientais

**Francis Galton: «A expressão 'natureza e factores ambientais' é muito adequada pois agrupa os inúmeros elementos que compõem a personalidade.»**

Na peça de Shakespeare *A Tempestade*, Próspero descreve Caliban, escravo selvagem e deformado, como sendo um demónio cuja natureza nunca seria moldada pela civilização. Contudo, algumas décadas antes de Shakespeare ter escrito esta peça, Santo Inácio de Loyola fundara a Companhia de Jesus e afirmara: «Confiem-me uma criança até aos sete anos e devolvo-vos um homem.» Na verdade, não é de agora a discussão sobre a forma como a hereditariedade e a experiência influenciam a condição humana.

Como se viu, este debate tornou-se uma das questões com mais peso político da era da genética. De um lado estavam aqueles que explicavam a psicologia humana através de argumentos genéticos; do outro lado, os que acreditavam que a condição humana era moldada pela cultura. Não parecia haver pontos comuns nestas duas perspectivas. Sarah Blaffer Hrdy, psicóloga evolucionista, até gracejou que talvez o ser humano estivesse geneticamente programado para pôr a natureza do indivíduo contra o ambiente.

No entanto, estas duas abordagens não são tão antagónicas como seria de supor. Cada uma delas ridicularizou com alguma frequência a posição contrária, mas, na realidade, muitas das divergências assentam numa questão de ênfase. Poucos são os membros da «escola da natureza» que se consideram

## Cronologia

**1934**
Asbjørn Følling (1888-1973) identifica a fenilcetonúria

**1953**
Descoberta da estrutura helicoidal do ADN

verdadeiros deterministas genéticos e que acreditam que todas as características humanas podem ser mapeadas nos tripletos de ADN. De igual modo, embora o determinismo cultural seja mais comum, a maioria dos opositores às teorias genéticas sustenta que a importância atribuída aos genes é exagerada, mas não inexistente. Na verdade, esta controvérsia está a dar lugar a uma posição mais consensual à medida que se entende melhor como os genes funcionam e se torna claro que é muitas vezes impossível separar aquelas duas forças.

**Uma doença genética e ambiental** Em 1934, Asbjørn Følling, médico norueguês, começou a tratar dois jovens irmãos a quem fora diagnosticado atraso mental, embora parecessem normais à nascença. Os testes à urina dos dois revelaram um excesso do aminoácido fenilalanina, tendo Følling descoberto que a causa da regressão se devia a uma doença metabólica hereditária, a fenilcetonúria, também conhecida como PKU.

Os doentes que sofrem de PKU têm duas cópias de um gene recessivo, o que significa que são incapazes de produzir a enzima PAH (fenilalanina hidroxilase) e, como tal, não conseguem converter a fenilalanina no aminoácido tirosina, o que causa um desequilíbrio químico que retarda o desenvolvimento do cérebro. Porém, esta doença tem tratamento se for detectada precocemente. A criança que sofre de fenilcetonúria deverá fazer uma dieta pobre em fenilalanina que exclua leite materno e, depois, restrinja a carne, lacticínios, legumes e amidos. Esta dieta diminuirá os danos cerebrais e permitirá à criança desenvolver-se dentro de parâmetros normais.

## Que ambientes são mais importantes?

Como há poucos atributos psicológicos inteiramente determinados pelos genes, os factores ambientais devem desempenhar um papel de relevo. Mas quais são os factores mais importantes? Poder-se-ia pensar que o ambiente familiar é fundamental, mas, excepto nos casos de maus tratos ou abandono, não é isto que geralmente acontece.

Judith Rich Harris demonstrou que a família tem pouca influência na maioria dos aspectos relacionados com o desenvolvimento da criança, sendo o papel dos amigos mais relevante. Da mesma maneira que os filhos de imigrantes adoptam a pronúncia dos seus pares, e não a dos pais, é mais provável que partilhem as atitudes sociais e traços de personalidades dos amigos.

Os pais podem ensinar determinadas competências aos filhos, como aprender a tocar piano, mas não podem controlar a aptidão deles para a música. E, embora influenciem a felicidade dos filhos, isso não quer necessariamente dizer que moldem a sua visão do mundo.

**2001**

Publicação das primeiras versões da sequenciação do genoma humano

**2002**

O estudo de coortes de Dunedin revela contributos genéticos e ambientais para a saúde e comportamento

As causas do PKU radicam na natureza e em factores ambientais. Nem o genótipo nem um determinado regime alimentar, por si só, podem dar origem a atrasos mentais, mas a combinação errada destes dois factores pode revelar-se prejudicial. Esta descoberta tem ajudado milhares de crianças, uma vez que os recém-nascidos passavam por um rastreio para detectar a mutação de modo a que a lesão cerebral seja prevenida.

**Estudos de gémeos** Os estudos de gémeos revelaram muitos efeitos de combinações semelhantes. Os gémeos verdadeiros partilham todo o ADN, enquanto os falsos gémeos partilham apenas metade, à semelhança do que se passa entre outros irmãos. No entanto, ambos os tipos de gémeos vieram do mesmo útero, têm a mesma família e estão inseridos no mesmo ambiente cultural. Como tal, a comparação entre os dois tipos de gémeos permite perceber em que medida a hereditariedade é importante.

## A genética da aptidão

A interacção da natureza e dos factores ambientais é frequentemente associada à questão de saber o que vem primeiro, a galinha ou o ovo. Veja-se, por exemplo, a aptidão natural para o desporto. Há uma maior probabilidade de um indivíduo que tenha herdado genes que lhe proporcionam bons músculos e uma boa caixa torácica vir a ser melhor atleta do que muitos dos seus pares. Assim, é provável que goste de desporto, que atraia a atenção do professor de educação física e que venha a integrar a equipa que vai disputar a prova dos 100 metros, desenvolvendo desse modo as suas capacidades atléticas e integrando-se num ambiente que se coaduna com os seus genes.

Algo de semelhante se passará com outras áreas, como a inteligência e a música. Mais do que influenciar a inteligência em si, os genes podem criar uma aptidão especial para a aprendizagem, levando a criança a concentrar-se nas aulas e a gostar de passar algum do seu tempo livre na biblioteca.

Os gémeos verdadeiros são mais parecidos entre si do que os falsos gémeos quanto a uma série de características, que incluam o QI, indicadores de personalidade como a extroversão e o neuroticismo, e até mesmo a homossexualidade, religiosidade e conservadorismo político. Tudo aponta para que os genes devam ter um efeito sobre estes aspectos da personalidade.

A concordância entre gémeos verdadeiros raramente atinge os 100% – por exemplo, o QI tende a ser aproximadamente 70% semelhante, em comparação com os 50% dos falsos gémeos. Portanto, a hereditariedade não pode por definição ser o único factor em jogo porque, se o fosse, os gémeos verdadeiros seriam sempre iguais. Nenhuma das hipóteses radicais que só consideram relevantes a natureza ou os factores ambientais se aplica à maioria das qualidades humanas.

**O estudo de coorte de Dunedin** Uma série de estudos recentes dirigidos por Avshalom Caspi e Terrie Moffitt deu a conhecer evidências ainda mais significativas que

deitaram por terra a dicotomia «natureza *vs.* factores ambientais». Estes cientistas estudaram uma coorte de crianças nascidas em 1972-1973 em Dunedin, na Nova Zelândia, fazendo testes ao ADN e registando pormenores das suas experiências de vida.

Moffitt e Caspi começaram por estudar o gene MAOA, que tem duas variantes ou dois alelos. Os rapazes com um alelo têm maior probabilidade de se comportarem de modo anti-social e virem a ser delinquentes, mas apenas nos casos em que sofreram maus tratos em criança. Quando criados no seio de uma família equilibrada, as crianças com o alelo «perigoso» não tiveram qualquer problema. Este gene não é um gene «da» criminalidade, não existindo também o factor do determinismo, quer genético ou ambiental. Uma variante genética tem de ser activada por um factor ambiental para causar danos potenciais.

O gene transportador de serotonina, o 5HTT, também tem dois alelos e está relacionado com variações de humor. Moffitt e Caspi descobriram que os indivíduos com um alelo tinham 2,5 vezes mais propensão para a depressão do que os que tinham o outro, mas mais uma vez, isso só acontecia em determinadas circunstâncias. Este risco só atinge os indivíduos que passam por experiências de vida mais desgastantes, como o desemprego, o divórcio, a perda de um ente querido e, mesmo nesses casos, é um risco aumentado e não determinismo. Quando o meio em que esses indivíduos estão inseridos é feliz, os genótipos não são importantes.

**«Há pelo menos um século que a tese defendida sobre a inteligência assenta no pressuposto da natureza *vs.* factores ambientais. Estamos agora a descobrir que a natureza e os factores ambientais actuam em conjunto.»**

**Terrie Moffitt**

Esta equipa de cientistas descobriu igualmente que uma determinada versão do gene COMT pode aumentar o risco de esquizofrenia se os seus portadores forem consumidores de canabis durante a adolescência. A descoberta mais recente é que as crianças amamentadas têm em média QI mais elevados, mas apenas no caso de terem um perfil genético específico. A pequena minoria que não apresenta esse perfil não beneficia deste estímulo acrescido para o desenvolvimento da sua inteligência.

Os argumentos acima aduzidos demonstram que o debate em torno da dicotomia natureza--factores ambientais não tem razão de ser. A questão não deve ser qual dos dois elementos é predominante, mas antes como funcionam em conjunto. No processo de moldar a personalidade, as aptidões, a saúde e o comportamento, a natureza actua através dos factores ambientais e vice-versa.

## a ideia resumida

## Os genes e o meio ambiente actuam em conjunto

# 18 Doenças genéticas

**Michael Rutter: «A maioria das pessoas, incluindo profissionais de saúde, ainda pensa que os genes estão sempre associados a determinadas doenças. No entanto, os genes causadores de doença são geralmente a excepção, não a regra.»**

Quando os meios de comunicação social falam de genes é geralmente por questões de doença. De vez em quando, surgem grandes parangonas anunciando a descoberta dos genes da doença de Alzheimer, do cancro da mama ou até mesmo da obesidade. Sabemos que o gene da doença de Huntington se localiza no cromossoma 4 e o da anemia falciforme no cromossoma 11. Os embriões podem ser sujeitos a testes para se saber se são portadores do gene da fibrose quística ou da hemofilia, para que só os embriões saudáveis sejam implantados no útero.

Nesse sentido, é compreensível que se assuma que a função principal de muitos genes é a de causarem doenças. Contudo, como faz notar o conhecido comentador na área da ciência Matt Ridley, esta noção é tão errónea como tentar definir o coração através de ataques cardíacos ou o pâncreas por associação à diabetes. Todos os seres humanos, e não apenas os que sofrem da doença de Huntington, uma patologia do foro neurológico com consequências avassaladoras, são portadores do gene que causa essa doença. O que distingue esses doentes é o facto de serem portadores de uma versão do gene com uma mutação degenerativa, ou seja, têm um patogene.

## Cronologia

**1865**
Mendel apresenta as leis da hereditariedade

**1993**
Descoberta da mutação da doença de Huntington

A maioria dos genes que habitualmente se associa às várias doenças nem sequer tem uma natureza determinista. Por exemplo, os genes BRCA1 e BRCA2 são responsáveis pelo cancro da mama. As mulheres que herdaram a mutação desses genes têm um risco substancialmente maior (até 80%) de desenvolverem este tipo de cancro. Mas isso significa que pelo menos 20% das portadoras dessa mutação não irá sofrer de cancro da mama. Estes genes mutados têm penetrância incompleta, ou seja, influenciam a doença mas não a causam necessariamente.

**Hereditariedade simples e complexa** Há obviamente mutações que são inevitáveis. Herdar demasiadas repetições do tripleto CAG num determinado gene significa que se contrairá a doença de Huntington. O número exacto de repetições pode indicar com que idade se começam a manifestar os movimentos involuntários, as alterações de humor e os danos neurológicos que conduzem à morte. Quarenta repetições daquele tripleto indicam que, em média, se será saudável até aos 59 anos, mas cinquenta repetições já implicam que a doença se instalará perto dos 30 anos.

A doença de Huntington é um dos raros exemplos em que o determinismo genético desempenha um papel fundamental. Um indivíduo pode fugir destas mutações se a ciência desenvolver um tratamento ou se o indivíduo morrer de outro mal antes disso. Existem mais de duzentas patologias deste tipo e são geralmente transmitidas pelas leis mendelianas da hereditariedade. Existe uma correspondência simples entre genótipo e fenótipo, entre mutação e doença.

## Autismo

Mesmo quando existem doenças geneticamente influenciadas pela hereditariedade, pode revelar-se muito difícil encontrar os genes responsáveis por elas. Por exemplo, sabe-se, através de estudos de gémeos e de famílias, que o autismo é em larga medida hereditário, tudo levando a crer que os genes desempenham um papel muito importante. Apesar de se fazer investigação nesta área há muitos anos, não se encontraram ainda os genes indicativos de uma predisposição para esta doença comportamental.

Este facto aponta para uma de duas possibilidades. Uma é a de que não existem "genes do autismo", mas a probabilidade de vir a desenvolver esta doença aumenta ou diminui consoante as dezenas e até centenas de variações genéticas normais, cada uma das quais provoca apenas um pequeno efeito individualmente. Em alternativa, o autismo é afectado por mutações espontâneas muito raras que são específicas de um determinado indivíduo ou da sua família. O Capítulo 50 retomará este assunto.

**1995**
Descoberta das mutações dos genes BRCA1 e BRCA2

**2001**
Conclusão do primeiro esboço do genoma humano

Há patologias autossómicas (transmitidas pelos cromossomas não-sexuais) e dominantes, o que significa que basta herdar uma cópia para se contrair a doença. Exemplo disto são a doença de Huntington e o cancro colorrectal hereditário não-poliposo. Outras, como a fibrose quística e a anemia falciforme, são doenças autossómicas recessivas.

Apenas os indivíduos que são homozigóticos, ou seja, que têm duas cópias do alelo defeituoso, ficarão doentes, enquanto os portadores heterozigóticos, com apenas uma cópia do gene, não serão afectados. Há ainda outras doenças associadas ao cromossoma X, como a hemofilia e a distrofia muscular de Duchenne, que afectam com mais frequência jovens do sexo masculino.

Contudo, a maioria das doenças geneticamente transmitidas não é tão simples. As principais causas de morbilidade e mortalidade do mundo desenvolvido, como as doenças cardíacas, a diabetes e o cancro, são influenciadas pela hereditariedade, mas não existe uma correlação directa entre uma determinada mutação e a doença específica.

Acontece por vezes que um gene defeituoso produz um efeito devastador, mas não inevitável, tal como é o caso dos genes BRCA1 e BRCA2. Porém, em geral, são dezenas de genes que se combinam para tornar os indivíduos mais susceptíveis à doença. Por si só, essas variações genéticas são praticamente inofensivas, mas, em conjunto, explicam porque em algumas famílias há tensão arterial alta enquanto outras são mais propensas ao aparecimento do cancro.

**Por que sobrevivem os genes causadores de doença?** Uma vez que agentes patogénicos, como os que causam a doença de Huntington e a fibrose quística, são tão perigosos, seria de esperar que tivessem sido eliminados pela evolução das espécies. A selecção natural não se compadece de alelos que põem em risco a sobrevivência das espécies. Uma vez que os agentes patogénicos têm efeitos catastróficos, não se entende como foi possível que não desaparecessem do banco de genes dos seres humanos.

> **“Todos nós temos o gene Wolff--Hirschhorn, excepto, ironicamente, os que têm a síndrome Wolff-Hirschhorn.”**
>
> **Matt Ridley**

Às vezes, a resposta é apenas uma questão de azar. Uma mutação espontânea no óvulo ou nos espermatozóides indispensáveis à reprodução humana pode, ocasionalmente, ser dramática se ocorrer num local vital. Há uma grande probabilidade de doenças causadas por um aumento de repetições nos genes, como a doença de Huntington e a síndrome do X Frágil, surgirem deste modo. Basta geralmente ocorrer um pequeno erro para que um número aceitável de repetições se transforme em algo perigoso.

Existem outras mutações deletérias que conseguem sobreviver porque só se manifestam tardiamente, muito tempo depois do portador ter ultrapassado a idade fértil. São disto bons exemplos os vários tipos de cancro associados ao perfil genético e, mais uma vez, a doença de Huntington, em que os primeiros sintomas aparecem quando a maioria dos doentes tem mais

## Cancro e diabetes: Outro método de compensação?

A anemia falciforme não é a única patologia que envolve um método de compensação, ou *trade-off*, genético. Estudos recentes indicam que pode haver um efeito semelhante na diabetes Tipo II (que surge na idade adulta) e em alguns cancros, com base na descoberta de que certas variações genéticas parecem aumentar o risco de se contrair uma daquelas doenças, baixando simultaneamente a probabilidade de se desenvolver a outra.

O que pode acontecer é estes genes afectarem a taxa de divisão celular. As variações que promovem essa divisão podem beneficiar o combate à diabetes, pois estimulam a regeneração das células beta-pancreáticas que segregam a insulina, mas tornam mais provável o crescimento descontrolado de células cancerígenas. As variações que fazem abrandar o ciclo celular podem surtir o efeito oposto.

de 50 anos. Nestas circunstâncias, a selecção natural não se aplica. Nada impede os indivíduos com estes problemas de terem filhos como qualquer outro ser humano.

No caso das doenças genéticas recessivas há outro factor que pode estar em jogo. Com frequência, estas patologias desenvolvem-se porque os indivíduos portadores de apenas uma cópia do gene mutado têm algum tipo de vantagem. Por exemplo, uma cópia única do defeito que causa a anemia falciforme confere um certo grau de resistência à malária. As vantagens de ser heterozigótico podem anular os problemas de vir a conceber crianças homozigóticas que sofram de algum mal debilitante. A mutação falciforme é mais comum nas regiões onde a malária é endémica, sendo aí que a compensação genética (*trade-off*) se revela mais vantajosa.

A situação é diferente no que respeita a patologias complexas como as doenças cardíacas. As variações que fazem aumentar ligeiramente o risco não são, em geral, consideradas genes causadores de doença. Trata-se de variações comuns, com efeitos múltiplos. Estas influências podem ser positivas ou negativas, o que explica a sua disseminação no banco de genes.

Não se deve identificar os genes com a doença e até mesmo os genes mutados não se associam às doenças mais generalizadas que, pelo contrário, são condicionadas pela acção concertada de genes completamente normais e de factores ambientais.

## a ideia resumida

**Não se deve identificar genes com doença**

# 19 À caça dos genes

**Mark McCarthy, Universidade de Oxford: «Sabe-se agora que para a maioria das doenças não há nenhum gene, ou na melhor hipótese há apenas um ou dois, com efeitos devastadores. Existem depois talvez entre 5 e 10 genes com 10% a 20% de efeitos ligeiros. Pode ainda haver várias centenas de genes com efeitos ainda mais diminutos.»**

No fim da década de 1970, Nancy Wexler propôs-se descobrir a mutação génica que causa a doença de Huntington. A mãe e os tios sofriam da doença e Wexler sabia que havia 50% de probabilidade de ela própria ter herdado essa patologia. Descobrir qual o gene defeituoso que estava na origem da doença de Huntington permitiria a pessoas como ela saber se estavam condenadas a uma morte certa ditada pela hereditariedade. Para além disso, possibilitaria encontrar o tratamento mais adequado.

Nancy Wexler tinha ouvido falar de uma família venezuelana com uma incidência alta da doença de Huntington e deslocou-se, em 1979, a Maracaibo, na Venezuela, para recolher amostras de sangue de mais de 500 indivíduos, enviando-as depois para o seu colaborador Jim Gusella fazer a análise genética. A equipa de Gusella começou por comparar o ADN de indivíduos com e sem a doença de Huntington e, em 1983, tinha restringido a busca ao braço curto do cromossoma 4. No entanto, seria necessária mais uma década para identificar o gene que produz a proteína denominada huntingtina.

Esta descoberta, feita em 1993, foi um dos primeiros êxitos da genética ligada às doenças, mas o processo que levou a este resultado foi

## Cronologia

**1976**

Nancy Wexler (1945- ) começa a investigar a mutação da doença de Huntington

**1993**

A equipa de investigação de Wexler localiza a mutação da huntingtina no cromossoma 4

extremamente demorado. O projecto desenvolvido por Wexler demorou catorze anos a ser viabilizado e, embora já exista um teste disponível (que Wexler optou por não fazer), ainda não se avançou com a terapêutica.

Para além disso, não foi muito difícil descobrir a mutação da doença de Huntington no genoma humano porque os seus efeitos eram devastadores e por ser uma doença autossómica dominante, transmitida pelas leis da hereditariedade de Mendel. Estes factores indicavam que seria relativamente fácil descobrir o gene mutado, ao contrário do que se passa com outros genes com efeitos menos marcados e que são muito difíceis de localizar.

**Análise de Ligação** O gene huntingtina foi identificado através da análise de ligação (*linkage analysis*), considerada até há pouco tempo a maneira mais eficaz de detectar a influência das variações genéticas na doença. Trata-se de uma técnica que assenta no pressuposto de que os genes que estão localizados no mesmo cromossoma e muito próximos uns dos outros têm tendência a serem herdados em conjunto, devido ao mecanismo de recombinação já discutido no Capítulo 6.

**“Acabámos de entrar numa nova era da genética em larga escala, algo impensável há apenas alguns anos.”**

**Peter Donnelly**

Em primeiro lugar, os cientistas seleccionam um determinado número de polimorfismos pontuais (SNP), ou seja, sequências de ADN que apresentam uma das letras alterada. Seguidamente, procuram estes marcadores em indivíduos de famílias que sofrem de uma doença hereditária como a doença de Huntington. Quando se detecta sempre um marcador em indivíduos afectados com a doença, mas não em pessoas saudáveis, isso quer dizer que esse marcador se encontra provavelmente perto da mutação responsável pela doença e, como tal, pode ser identificado e sequenciado. Uma vez que os membros da mesma família partilham grande parte do seu ADN, para se obter resultados geralmente é apenas necessário estudar uns duzentos marcadores em algumas dezenas de indivíduos.

No entanto, esta técnica só se aplica com facilidade a doenças bastante raras causadas por mutações com efeitos muito acentuados, tal como se passa com a doença de Huntington ou o BRCA1 (ver Capítulo 18). Para se encontrarem

**2001**
Completam-se as primeiras versões do genoma humano

**2005**
Completa-se o Projecto de *HapMap* que transforma os estudos de associação do genoma total numa ferramenta de pesquisa viável

**2007**
Publicação da primeira vaga de estudos de associação do genoma total

influências mais subtis em doenças, o rastreio teria de ser aplicado a mais pessoas, uma vez que os números necessários a essa investigação fazem com que seja essencial não estudar apenas famílias mas também indivíduos que não estejam relacionados por estreitos laços familiares e que partilham uma porção menor de ADN. Por sua vez, isto significa que se têm de investigar centenas de milhares de marcadores genéticos para obter uma relação estatística suficientemente forte para identificar um gene. Até há bem pouco tempo, essa tarefa era tão dispendiosa e demorada que se tornava impossível concretizá-la.

**Estudos de associação do genoma total** Com o advento de duas novas ferramentas que revolucionaram a genética ligada às doenças, tornou-se possível fazer estudos de associação do genoma total. Uma dessas ferramentas é o *microchip* de ADN, ou *micro-array* (ver caixa), que permite detectar de uma única vez uma infinidade de variações genéticas no ADN de um indivíduo. A outra é o Projecto de *HapMap*, completado em 2005, que mostra quais são os segmentos do genoma, denominados haplótipos, geralmente transmitidos em conjunto de geração para geração.

## Microchips de ADN

Projectos de investigação como o *Wellcome Trust Case Control Consortium* (CCC) não seriam possíveis sem o desenvolvimento da técnica do "micro-array" ou *microchips* de ADN. Estes *microchips* contêm uma colecção de mais de um milhão de segmentos de sondas de ADN, cada um deles configurado como um SNP particular. Quando o ADN por testar é exposto a este *microchip,* para detectar as sequências presentes ligam-se ao segmento correspondente. Os *microchips* podem detectar de uma só vez centenas de milhares de marcadores genéticos, Sendo revelados quais os SNP existentes no indivíduo sob estudo.

Esta nova técnica, denominada estudo de associação do genoma total, começa com o Projecto de *HapMap* de onde os cientistas seleccionam 500 000 SNP como marcadores para cada bloco de haplótipos. Os *microchips* de ADN são depois utilizados para procurar estes marcadores em milhões de indivíduos afectados por uma determinada doença – por exemplo, a diabetes Tipo II – e no mesmo número de indivíduos saudáveis.

Este método tem a vantagem de poder revelar resultados completamente inesperados. Se uma variação aumenta em mais de 20% o risco de contrair uma determinada doença, o estudo de associação do genoma completo indicará precisamente esse facto, mesmo que nunca se tivesse suspeitado deste efeito. Por exemplo, uma variação no gene FTO (gene associado à obesidade) fez com que os ratos de laboratório nascessem com os dedos das patas ligados entre si. Em 2007, um dos primeiros grandes estudos de associação do genoma completo levado a cabo pelo

Wellcome Trust Case Control Consortium (CCC) descobriu que, nos seres humanos, essa variação indicava uma leve predisposição para a obesidade.

No início de 2007, a ciência praticamente desconhecia quais as variações genéticas que condicionavam as doenças. Na Primavera de 2008, conheciam-se já mais de 100 variações, uma vez que os estudos de associação do genoma completo tinham começado a produzir resultados. O CCC identificou genes ligados às doenças cardíacas, artrite reumatóide, doença de Crohn, doença bipolar, diabetes Tipo I e Tipo II, bem como à obesidade e estatura. De dia para dia publicam-se novos dados surpreendentes e até mesmo as vozes mais prudentes falam de uma mudança gigantesca na capacidade humana para descodificar e compreender o genoma.

Cada uma destas variações tem, por si só, um efeito pequeno, aumentando o risco de doença entre 10% a 70%. No entanto, quando associada a outras variações, pode produzir efeitos muito mais acentuados. Estas mutações são também muito vulgares. Como as doenças condicionadas por essas variações são comuns, isso significa que centenas de milhões de vidas são afectadas.

A genética atinge agora um novo patamar. Antigamente era uma ciência que se limitava a encontrar mutações com efeitos avassaladores mas apenas para um número muito restrito de indivíduos. Hoje em dia, identifica variações com um impacto mais limitado, mas associadas a doenças mais comuns. Pode dizer-se que houve uma democratização do genoma.

## O Projecto dos 1000 genomas

Um dos próximos passos na descoberta de genes que afectam a nossa saúde é o mapeamento do genoma completo de mais de 1000 indivíduos. Tudo indica que está ao alcance dos cientistas descobrirem e classificarem todas as variações genéticas de que é portadora pelo menos uma pessoa em cada 100. Em termos práticos, este projecto funcionará como um índice do genoma. Quando um marcador SNP sugerir que uma secção do genoma está ligada a uma doença, os geneticistas poderão de imediato estudar todas as variações comuns que ocorrem nos cromossomas mais próximos de modo a identificar quais as responsáveis por um determinado efeito.

## a ideia resumida

**As variações genéticas comuns podem afectar doenças**

# 20 Cancro

**Mike Stratton, director do Projecto do Genoma do Cancro, 2000: «Ficaria muito surpreendido se o tratamento do cancro não tivesse mudado completamente dentro de 20 anos.»**

Apesar de as doenças mais comuns resultarem de interacções complexas entre a hereditariedade e o meio ambiente, os produtos da natureza através dos factores ambientais, há uma patologia que está sempre intrinsecamente ligada à genética. Aliás, não se trata apenas de uma doença, mas sim de um conjunto de mais de 200 doenças, ou seja, os vários tipos de cancro. Tumores cerebrais, cancro da mama, carcinomas do pulmão e do fígado, melanomas e leucemias têm uma característica em comum, pois, em última instância, são todos doenças de origem genética.

Esta afirmação pode parecer surpreendente, uma vez que se pensa com frequência que o cancro é uma doença ambiental. Quer se trate de bronzeamento artificial e melanoma, do vírus do papiloma humano e cancro do colo do útero, asbestos e mesotelioma, ou tabagismo e qualquer tipo de cancro, há sempre fortes evidências que apontam para o contributo decisivo de factores ambientais na formação de tumores. Todos estes agentes carcinogéneos destroem o ADN, podendo afectar seriamente a saúde.

O aparecimento do cancro decorre de uma falha de origem genética. Na divisão celular, cada célula copia com sucesso o seu próprio ADN. Calcula-se que ocorrem 100 milhões de milhão de divisões celulares ao longo da vida de um indivíduo com uma esperança de vida média. Teoricamente, qualquer célula-mãe pode introduzir um erro no código genético de uma célula-filha que, por sua vez, pode tornar-se cancerígena.

Em tecido saudável, a divisão celular é um processo controlado, comandado por sinais genéticos que asseguram a sua ocorrência só quando

## Cronologia

**1953**
Descoberta da estrutura helicoidal do ADN

**1971**
Richard Nixon declara «guerra ao cancro»

é suposto que aconteça. O cancro aparece quando essa divisão celular ocorre descontroladamente. Para todos os efeitos, este processo é espoletado por um erro de replicação no decurso da divisão celular, ocorrendo com frequência ao nível de uma única letra do ADN. Muitos erros desta ordem são inofensivos e não alteram em nada as funções do genoma, mas quando as mutações acontecem no local errado o resultado pode ser desastroso.

**Oncogenes e supressores tumorais** Os erros genéticos que dão origem ao cancro podem ser herdados ou surgirem pela exposição à radiação ou a substâncias carcinogéneas. Mas para que esses erros desencadeiem os processos que levam à génese de um tumor maligno terão de afectar duas categorias gerais de genes. A primeira são os oncogenes, ou seja, genes que quando defeituosos atribuem novas propriedades às células, transformando-as em malignas. A segunda são os genes supressores de tumores, a «polícia» do genoma, cuja tarefa é descobrir mutações de oncogenes e dar instruções às células cancerígenas para se autodestruírem.

A maioria das células que sofre mutações oncogénicas é inibida pelos seus genes supressores tumorais, autodestruindo-se através de um processo denominado apoptose. No entanto, uma célula com mutações nos dois tipos de genes pode escapar a esta morte programada e tornar-se

## Telómeros

Uma outra pista genética do cancro tem origem nos segmentos de ADN repetitivo localizados na extremidade dos cromossomas, chamados telómeros, que preservam a integridade do material genético. Sem os telómeros, haveria genes importantes afectados na divisão celular, uma vez que o ADN não consegue geralmente replicar-se até às extremidades dos cromossomas. Os telómeros reparam esta situação, encurtando-se progressivamente em cada divisão celular, acabando por perder a capacidade de se multiplicarem e levando geralmente à morte da célula. O encurtamento dos telómeros é uma das principais causas de envelhecimento.

Uma das razões pelas quais as células cancerígenas crescem descontroladamente é o facto de serem capazes de copiar os seus telómeros por mutações que lhes permitem produzir uma enzima chamada telomerase. Esta enzima faz com que as células se dividam de forma descontrolada, mas também deu origem ao surgimento de aplicações clínicas para o combate do cancro, estando actualmente em curso ensaios clínicos sobre fármacos inibidores da telomerase.

**1986**

Renato Dulbecco propõe que se faça a sequenciação do genoma humano para melhor se compreender o cancro

**2003**

O Projecto do Genoma do Cancro associa o gene BRAF ao melanoma maligno

**2008**

Lançamento do Consórcio Internacional do Genoma do Cancro

cancerígena, embora para que isso ocorra seja necessário que haja danos sequenciais em muitos tipos de genes. A divisão celular far-se-á de maneira descontrolada e os alelos mutantes serão transmitidos à sua progenia que, ao disseminar-se, cria tecido mutante, podendo vir a metastizar-se, afectando órgãos e tornando-se letal.

Muitos dos oncogenes que levam ao desenvolvimento do cancro estão relacionados com tumores que surgem em diferentes partes do organismo. As mutações no gene BRAF, por exemplo, são comuns tanto nos melanomas malignos, causados com frequência pelos raios ultravioleta, como no cancro do cólon. De igual modo, os mesmos genes supressores de tumores são também afectados – o gene p53 é mutado em quase 50% de todos os tipos de cancro presentes em seres humanos. A maioria das mutações hereditárias que contribuem para o cancro afecta igualmente os genes supressores de tumores – tanto os genes BRCA1 como os BRCA2 desempenham esta função. Estes defeitos aumentam exponencialmente o risco de contrair cancro porque reduzem em um o número de ataques genéticos que as células necessitam para se tornarem malignas.

**Terapia genética** O tratamento do cancro requer que se eliminem, por meio de fármacos, radiação ou cirurgia, as células geneticamente anómalas que estão na sua origem. Qualquer um destes métodos pode revelar-se bastante agressivo. As mastectomias são cirurgias desfigurantes e a quimioterapia e radioterapia envenenam e queimam tecido saudável juntamente com os tumores que pretendem eliminar. Para além disso, existem inúmeros efeitos secundários.

**“Julgo que as máquinas que descodificam a informação genética dos cancros virão a ser mais importantes do que os oncologistas.”**

**Richard Marais, Institute of Cancer Research**

Contudo, estes métodos invasivos começam a ser complementados por outros mais inteligentes, apoiados em descobertas da genética. Se é possível identificar com precisão as mutações genéticas que propiciam o desenvolvimento de determinado tipo de cancro, então também se pode actuar sobre elas por meio de fármacos. Um excelente exemplo é o caso do *Herceptin*, prescrito a mulheres com cancro da mama com mutações no gene para um receptor chamado HER-2. O fármaco liga-se a este receptor e destrói o tumor maligno. Também pode reduzir para metade a percentagem de ocorrência de recaída, mas apenas nas doentes com cancros que, do ponto de vista genético, são susceptíveis, não surtindo qualquer efeito noutros casos. Se tivesse sido testado na população em geral e não num grupo alvo, este fármaco nunca teria chegado à fase dos ensaios clínicos.

O tratamento do cancro passa pela investigação e já existe um projecto, o International Cancer Genome Project (Consórcio Internacional do Genoma do Cancro) que se propõe

concretizar esse desígnio. A iniciativa, orçada em mil milhões de dólares, tem por objectivo identificar todas as mutações que levam ao desenvolvimento de 50 tipos de cancro diferentes, para que os médicos possam saber com rigor quais os factores genéticos responsáveis pelo crescimento e disseminação dos tumores malignos. O cancro poderia então ser tratado não tanto de acordo com o local onde ocorre no organismo mas antes com base na constituição genética das células mutantes. Num futuro não muito distante, em vez de se falar de cancro dos intestinos ou do estômago, pensar-se-á em termos de tumores BRAF-positivo ou p53-positivo.

Mike Stratton, chefe de equipa do consórcio Wellcome Trust Sanger Institute, já começou a tentar desenvolver estratégias terapêuticas com base nesta abordagem. Os seus colaboradores estão actualmente a estudar como é que 1000 linhas de células cancerígenas, cada uma com mutações já conhecidas, respondem a 400 fármacos. Pretende-se determinar se alguns destes agentes se revelam eficazes no combate a tumores com um perfil de ADN específico.

Uma outra vantagem da genómica do cancro deveria ser a de minorar os efeitos secundários da quimioterapia, através da utilização de fármacos que actuem sobre os alvos do ADN que se encontram nas células cancerígenas, sem atingir o tecido saudável. Poderá também ser possível evitar danos nas células reprodutivas do doente, uma vez que estas são especialmente vulneráveis aos tratamentos existentes que, com frequência, provocam esterilidade.

**O paradoxo do cancro** Embora a esperança e a qualidade de vida tenham aumentado de maneira significativa no mundo ocidental no último século, as percentagens de ocorrência de cancro continuam a subir. Entre 1979 e 2003, a incidência de cancro no Reino Unido cresceu 8% nos homens e 26% nas mulheres. Por vezes, atribui-se este aumento à poluição e a outros factores ambientais, mas, na realidade, a causa principal reside no sucesso da medicina moderna.

Os antibióticos, o saneamento, uma alimentação mais cuidada e outras melhorias na saúde pública contribuem para um menor número de mortes por doenças infecciosas, em idade jovem, mas uma maior longevidade permite a acumulação de danos no ADN, levando ao crescimento de tumores. A natureza genética desta doença explica o paradoxo aparente da medicina. À medida que vence outros inimigos, a medicina aumenta a longevidade dos seres humanos, o que significa que terão tempo suficiente para vir a sofrer de cancro. O desafio que a genética ajudará a enfrentar passa por fazer do cancro uma doença crónica e não mortal.

## a ideia resumida
## O cancro é uma doença dos genes

# 21 Super-bactérias

**Jared Diamond: «As doenças representam o progresso da evolução e através da selecção natural os micróbios adaptam-se a novas células hospedeiras e vectores.»**

Nem todas as doenças têm uma origem genética tão óbvia como o cancro, a doença de Huntington ou até a diabetes. No entanto, tal como afirmou o Prémio Nobel Paul Berg, em certa medida, todas as doenças são genéticas. As doenças infecciosas, como VIH/SIDA, a tuberculose e a gripe não são causadas por danos provocados ao ADN, como os tumores, ou por grandes mutações mendelianas, como a fibrose quística, mas os genes dos patógenos e as células hospedeiras humanas são fulcrais para a forma como os vírus, as bactérias e os parasitas provocam doenças.

As células-T, linfócitos e anticorpos do sistema imunitário, que protegem os organismos de micróbios, são todos eles afectados pela constituição genética, e variações ligeiras podem tornar-nos mais ou menos susceptíveis a determinadas doenças. Indivíduos com o grupo sanguíneo O – algo que é determinado geneticamente – são menos vulneráveis à malária e outros, com genótipos diferentes, são menos vulneráveis ao VIH.

Os genes controlam também a forma como os patógenos atacam e como estes «enganam» o sistema imunitário e os medicamentos e vacinas com que a medicina lhes presta auxílio. São eles que explicam porque é que certos tipos de gripe se curam em um ou dois dias, enquanto outras matam milhões de pessoas em poucos meses. Explicam ainda como é que aparecem novas doenças que dizimam populações inteiras e como é que medicamentos que costumavam resultar perdem gradualmente toda a eficácia. O conhecimento genético das infecções facilita a sua erradicação.

## Cronologia

**Séculos XV e XVI**
As bactérias levadas da Europa para as Américas dizimaram as populações autóctones

**1928**
Descoberta da penicilina

**A evolução e a doença** Quando Cristóvão Colombo chegou ao Novo Mundo, em 1492, pensa-se que viviam no continente americano cerca de 50 milhões de pessoas e, no entanto, por volta do século XVII, esta população autóctone diminuíra drasticamente para cerca de 6 a 8 milhões. Alguns deles foram, certamente, vítimas de genocídio pelos colonizadores, embora os mais temíveis assassinos não tenham sido os conquistadores espanhóis mas sim as doenças que trouxeram no seu périplo intercontinental.

Os habitantes do Velho Mundo tinham convivido durante séculos com varíola, sarampo, tifo e febre amarela e, em virtude disso, tinham desenvolvido uma capacidade de resistência a essas doenças, ou seja, a selecção natural tinha favorecido os genes que melhoravam a possibilidade de sobrevivência às infecções. Os habitantes nativos do continente americano, pelo contrário, não tinham quaisquer defesas imunitárias. O ambiente natural em que viviam não conhecia a varíola e não tinha, por isso, encorajado o alastramento de mutações aleatórias que aumentam a resistência. Quando o vírus chegou, não existia nada que o pudesse controlar. O cientista Jared Diamond contou na obra *Armas, Germes e Aço*, publicada em 1998, que as doenças trazidas pelos espanhóis foram pelo menos tão importantes como os seus conhecimentos tecnológicos para a rápida conquista daquele continente.

Um processo semelhante explica o modo como as doenças infecciosas transpuseram inúmeras vezes as barreiras da espécie dos animais para os seres humanos. Pensa-se que o VIH, o vírus que provoca a SIDA, era originalmente uma infecção comum nos chimpanzés, que passou para a espécie humana nas décadas de 1960 e 1970, quando um caçador foi mordido na selva. Este vírus era inócuo nos chimpanzés, mas os seres humanos não tinham defesas genéticas para o enfrentarem. Rapidamente o vírus sofreu mutações que lhe permitiram passar de indivíduo para indivíduo até provocar uma pandemia que mata anualmente cerca de 2,5 milhões de pessoas.

**Vencer defesas imunitárias** Há uma enorme probabilidade de alguns indivíduos virem a desenvolver uma resistência genética ao VIH, à semelhança do que aconteceu com a varíola ou a malária. No entanto, a longevidade dos seres humanos significa que vai demorar séculos até que esses caracteres surjam por meio de mutação, espalhando-se depois amplamente através do banco de genes.

**1961** Identificação do MRSA

**2001** Sequenciação do genoma do MRSA

Os patógenos não têm este problema, pois a velocidade fenomenal de reprodução das bactérias e dos vírus confere-lhes uma enorme vantagem sobre as suas células hospedeiras. Dito de forma simples, os patógenos conseguem evoluir muito mais rapidamente do que o ser humano, derrotando assim as armas com que este tenta repelir o seu ataque.

Em meados do século XX, o advento dos antibióticos provocou uma revolução no controlo das doenças infecciosas. Fármacos como a penicilina e a estreptomicina significavam que até mesmo doenças letais como a tuberculose e a meningite podiam ser tratadas com sucesso na maioria dos casos. Em finais da década de 1970, muitos médicos falavam abertamente da derrota das doenças bacterianas. Os antibióticos eram tão comuns que muitas vezes se pensava que a palavra era sinónimo de medicamento – e ainda hoje em dia há muitos doentes com doenças virais que se mostram desapontados quando os médicos não lhes prescrevem antibióticos.

No entanto, as bactérias multiplicam-se com tanta rapidez que os seus genomas raramente permanecem imutáveis durante muito tempo. Cada um dos milhares de milhões de divisões celulares que uma colónia sofre todos os dias cria uma oportunidade para mutações e algumas delas virão a oferecer resistência aos antibióticos. A selecção natural significa que se um antibiótico for usado em determinado tratamento, algumas bactérias irão sobreviver, dividindo-se depois para semear uma nova colónia, com uma progenia resistente. A resistência pode também propagar-se de outra forma, pois as bactérias passam genes imunitários aos seus vizinhos em pacotes portáteis de ADN, denominados plasmídeos.

Assim nascem as super-bactérias. A maioria das estirpes de MRSA, o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, é também resistente a todos os antibióticos da família da penicilina. As infecções com esta bactéria, outrora consideradas como sendo de fácil tratamento, estão agora directamente implicadas em cerca de 1600 mortes anuais registadas no Reino Unido. A tuberculose imune a múltiplos antibióticos infecta anualmente 500 000 pessoas em todo o mundo. A resistência também não se confina às bactérias – vírus como o VIH e parasitas como *Plasmodium falciparum*, que provocam a malária, também já ganharam imunidade aos fármacos.

**Genética medicinal** A Humanidade pode não ter capacidade para evoluir tão rapidamente como os seus inimigos microscópicos, mas tem outra arma ao seu dispor. O estudo de genomas patogénicos pode levar à concepção de novos fármacos a partir de uma posição de força. A descoberta de que o VIH precisa de uma enzima denominada transcriptase reversa para se reproduzir, por exemplo, levou ao desenvolvimento de fármacos inibidores como o AZT, que podem travar o desenvolvimento galopante da SIDA durante décadas.

A genética do vírus da *influenza* trouxe-nos os inibidores da neuraminidase – fármacos como o *Tamiflu* que interferem numa proteína-chave de que o vírus precisa para entrar nas células. Estes fármacos tomaram a dianteira no mundo das defesas, sendo usados para conter uma pandemia futura. Os genomas dos agentes que provocam a malária, a tuberculose, a clamídia, a

peste, o MRSA e a febre tifóide já foram sequenciados, o que vai permitir aos cientistas encontrar os genes essenciais que serão o alvo preferencial destes novos fármacos. É cada vez mais possível identificar os genes que provocam resistência aos antibióticos, podendo inibi-los de forma a repor a eficácia destes fármacos, outrora tão potentes. A vantagem genética dos patógenos pode não durar muito mais tempo.

## A evolução da virulência

Os novos patógenos são, com frequência, muito virulentos, atingindo uma elevada taxa de mortalidade porque as células hospedeiras, desprovidas de defesas imunitárias, não têm muita resistência. No entanto, com o decurso do tempo, muitas vezes esses patógenos deixam de ser tão graves, não só porque a evolução ajuda gradualmente o organismo a ripostar, mas também porque uma elevada taxa de mortalidade não é benéfica para a capacidade de adaptação das bactérias.

Se um vírus ou bactéria matam a célula hospedeira com rapidez, antes de ter oportunidade de infectar uma nova célula hospedeira, esse vírus ou bactéria e toda a sua progenia também morrem. A selecção natural pode assim favorecer as estirpes que provocam menos danos aos organismos onde se alojam, pois são estas que, com toda a probabilidade, mais se propagarão.

Este facto pode explicar a razão por que tantas doenças perdem a virulência com o tempo. Por exemplo, a sífilis tinha uma elevada taxa de mortalidade quando primeiro surgiu na Europa do século XVI, muito provavelmente importada do Novo Mundo, mas apesar de ainda hoje ser uma doença grave, não põe geralmente a vida em risco. O mesmo acontece tendencialmente às novas estirpes do vírus da gripe. Nos nossos dias, a estirpe H5N1 do vírus da gripe das aves é altamente letal, com uma elevada taxa de mortalidade de 60% dos indivíduos infectados, mas as previsões apontam para uma descida acentuada desta taxa se houver mutações da estirpe facilmente transmitidas entre seres humanos.

Esta tendência não é, contudo, inevitável. Se uma bactéria acelera a morte através dos sintomas que ajudaram à sua propagação, como, por exemplo, os espirros, a hemorragia ou a diarreia, a morte da célula hospedeira não impede que essa bactéria continue a ser altamente mortífera.

## a ideia resumida

**Todas as doenças têm uma componente genética**

# 22 Genética comportamental

**Conselho de Nuffield sobre Bioética: «Seria imprudente aceitar que a genética não vai ser capaz de ajudar a determinar graus de culpabilidade, mesmo que a questão do "tudo-ou-nada" em matéria de responsabilidade não seja afectada pelos próprios factores genéticos.»**

Sabe-se bem que alguns comportamentos e características de personalidade são apanágios familiares. É mais provável que pessoas com pais religiosos frequentem a Igreja e que as que cresceram em lares politicamente de esquerda votem à esquerda quando atingem a maioridade. Também se conhecem pessoas cujas idiossincrasias lembram os seus familiares mais próximos – filhas nervosas cujas mães também o são e pais e filhos que têm em comum a pesca ou carros desportivos.

A sabedoria popular tende a atribuir estas características à educação, ou seja, à forma como a visão que uma criança tem da vida é moldada pelas ideias dos pais, seja por meio de doutrinação deliberada ou por exposição passiva aos seus gostos. Contudo, esta conclusão é demasiado simplista. É claro que os filhos partilham o ambiente familiar com os seus progenitores, algo que pode influenciar enormemente o desenvolvimento pessoal, mas não é apenas isso que têm em comum. Eles também herdam metade do ADN de cada progenitor, e a ciência da genética comportamental mostrou que este facto é também importante, se não mais importante ainda.

## Cronologia

**Finais do século XIX**
Francis Galton estuda a base hereditária do comportamento

**1953**
Descoberta da estrutura da dupla hélice do ADN

**Experiências naturais** Os contributos relativos da natureza e da educação familiar são extremamente difíceis de destrinçar quando se estudam famílias, pois ambos os factores podem justificar características partilhadas, desde a espiritualidade à vingança. Como não é ético separar os filhos dos pais quando se conduzem experiências controladas, a investigação neste campo confia em experiências em ambiente natural.

Tal como se viu no Capítulo 17, os gémeos verdadeiros partilham o ambiente familiar e todo o ADN, ao passo que os falsos gémeos partilham o mesmo lar mas só metade dos genes. Portanto, as comparações que se estabelecem entre os dois tipos de gémeos são reveladoras; no que respeita às características influenciadas pela genética os gémeos verdadeiros são muito mais parecidos. Os estudos feitos quanto à adopção revelam-se igualmente de grande utilidade. Para características que são fortemente hereditárias, as crianças adoptadas deverão estar mais próximas das famílias de origem do que das famílias de adopção.

Estes estudos mostraram que a genética não se limita a influenciar os atributos físicos como a estatura e a obesidade. Muitos aspectos do desenvolvimento mental, psicológico e pessoal são, pelo menos de forma parcial, hereditários. A lista inclui a inteligência, o comportamento anti-social, a propensão para o risco, a religiosidade, as opiniões políticas e todas as «cinco grandes» características de personalidade – neuroticismo, introversão/extroversão, afabilidade, consciência e abertura a novas experiências. Há ainda evidências de que a capacidade de uma mulher atingir o orgasmo pode ser influenciada pelos seus genes.

**Herdabilidade** Estes efeitos são susceptíveis de quantificação, utilizando-se técnicas estatísticas para o cálculo dos quocientes de herdabilidade, que se

## Estatura

Um bom exemplo de uma das armadilhas da genética comportamental é a estatura, característica não comportamental em que os genes estão obviamente envolvidos. Calcula-se que cerca de 90% das diferenças de estatura entre indivíduos reflecte variações genéticas, estando identificados 20 dos genes intervenientes. Embora os aspectos ambientais como a nutrição sejam importantes, a importância da genética é forte.

No entanto, ninguém em seu perfeito juízo iria sugerir que se medisse a estatura por meio de testes genéticos. Respostas mais precisas podem obter-se através da medição da estatura dos indivíduos. O mesmo se passa com todo o género de características hereditárias como a personalidade, a inteligência ou a violência. Quando se pode avaliar com rigor um fenótipo, o genótipo que contribuiu para ele é frequentemente irrelevante no mundo real.

**Década de 1970**
A sociobiologia sugere que o comportamento humano é influenciado pela evolução

**Finais do século XX**
Os estudos de gémeos mostram as influências da hereditariedade nos casos de personalidade múltipla e de características comportamentais

**1995**
Stephen Mobley utiliza o perfil genético para recorrer da condenação por homicídio

expressam por meio de percentagens ou números decimais facilmente mal-interpretados. Quando os geneticistas comportamentais afirmam que uma determinada característica, por exemplo o gosto por experiências radicais, é 60% passível de ser herdada, isto não quer dizer que qualquer indivíduo possa atribuir aos seus genes 60% da sua aptidão para *bungee-jumping*, nem que das 100 pessoas que gostam de desportos radicais, 60 herdaram essa paixão enquanto 40 a aprenderam. O verdadeiro significado subjacente a esta afirmação é muito mais subtil, ou seja, podem ser atribuídas, a variações herdadas, 60% das diferenças que se identificam na atitude perante o risco por diferentes indivíduos.

Dizer que uma característica é hereditária só tem algum significado a nível populacional, pois nada diz quanto à forma como a genética afectou determinado indivíduo. Nalguns casos, os genes serão o factor mais importante, enquanto noutros serão as experiências formativas. Os quocientes de herdabilidade reflectem uma média. A não ser nos casos em que o valor é zero (como para a língua que se fala) ou um (como para a doença de Huntington), estão sempre envolvidas a natureza e a educação familiar.

É errada a noção de que as novas descobertas sobre herdabilidade implicam determinismo genético. De facto, o contrário é verdade, pois a maioria dos quocientes de hereditabilidade relativos ao comportamento e à personalidade situa-se entre 0,3 e 0,7, deixando assim um enorme espaço para as influências ambientais.

**O dilema ético** A maior parte das vezes, este tipo de investigação é inócuo. Aprender até que ponto a genética desempenha um papel nas dificuldades de aprendizagem ou no comportamento anti-social permite a identificação dos genes – ou factores ambientais – intervenientes e o desenvolvimento de fármacos ou implementação de programas sociais. Mas os conhecimentos sobre os efeitos genéticos no comportamento podem também conduzir a um território ético mais controverso.

## Os gémeos são bons modelos?

Os estudos de gémeos são a espinha dorsal da genética comportamental, mas o seu valor tem sido posto em causa. Os detractores sugerem que os gémeos podem divergir dos filhos únicos, não sendo, assim, representativos da sociedade como um todo. Além disso, os progenitores podem tratar os gémeos verdadeiros de forma mais semelhante do que fazem com os falsos gémeos.

Os investigadores dos estudos de gémeos consideram que estas críticas são irrelevantes. Existem poucas provas de que os gémeos sejam muito mais diferentes do que os irmãos não gémeos. E quando os pais erroneamente acreditam que os gémeos verdadeiros não são parecidos, mesmo assim, eles são mais semelhantes do que o conjunto dos irmãos.

Em 1991, Stephen Mobley assaltou a Domino's Pizza, em Oakwood, no Estado da Georgia, e abateu a tiro John Collins, o gerente. Foi julgado por homicídio e condenado à morte, mas os seus advogados apresentaram recurso com fundamentos inovadores. O cliente provinha de uma linha de criminosos violentos e era portador de uma mutação genética que fora ligada a um comportamento semelhante numa família holandesa. Argumentando que os genes de Mobley o tinham obrigado a cometer o crime, os advogados pediram a comutação da pena.

O recurso foi indeferido e Mobley foi executado em 2005. A maioria dos cientistas crê que o argumento era falacioso, pois a correlação entre a mutação e a violência estava pouco fundamentada. Caso se consiga provar com rigor que um certo número de genes predispõem para a violência ou a psicopatia, isso implicará decisões jurídicas futuras.

**"A genética comportamental não lida com comportamentos altamente complexos com comportamentos primários, como o bem e o mal. Desconhecem-se genes que predisponham para o bem ou para o mal e qualquer informação desse tipo seria tão pouco consistente que só se aplicaria a uma minoria de casos."**

**Philip Zimbardo**

Não é provável que os testes genéticos forneçam uma boa defesa, pois os genes podem predispor os indivíduos a adoptar determinados padrões comportamentais, mas não os provocam de forma inevitável. No entanto, pondera-se considerar essa predisposição como circunstâncias atenuantes, tal como acontece com as doenças psiquiátricas.

Há outras possibilidades de contornos ainda mais sinistros. A construção do perfil genético poderia ser utilizada para identificar indivíduos cujos genes indicam uma maior propensão para o crime. Poderiam usar-se técnicas semelhantes nas escolas, para seleccionar alunos dotados geneticamente para um ensino especial, ou na selecção de candidatos para cargos onde fosse necessário possuir uma aptidão hereditária específica.

Contudo, estas aplicações, laboram num erro, pois a genética comportamental é uma ciência de probabilidade, não determinista, que se aplica a populações e não a indivíduos. A maneira como os indivíduos se comportam resulta de uma interacção complexa entre os genes e as experiências vividas, e o equilíbrio de ambos pode ser diferente em cada caso. Aceitar as pessoas como são e não como os genes indicam que deviam ser,, conduz a uma melhor avaliação das capacidades individuais.

## a ideia resumida

### Hereditariedade não significa determinismo

# 23 Inteligência

**Robert Plomin: «O IGF2R não é o gene da genialidade. Não é sequer o gene da inteligência em geral; quando muito, é um entre vários.»**

Como se sabe, a inteligência não é um conceito consensual. Há génios da matemática que têm dificuldade em exprimir-se correctamente e académicos que se atrapalham até com as contas mais simples. As pessoas inteligentes, por vezes, parecem não ter um sentido prático das coisas; perceber porque é que o automóvel se avariou nem sempre está correlacionado com a facilidade de expressão.

Contudo, apesar da diversidade de dons intelectuais, a maioria das pessoas aceita a ideia de que existe uma inteligência geral que engloba várias áreas. Já em 1904, o psicólogo Charles Spearman referiu que as notas dos alunos nas várias disciplinas tendiam a ser semelhantes, ou seja, um aluno com boas classificações em matemática seria também bom na língua inglesa. Spearman atribuía este facto à inteligência geral, ou factor «g».

As conclusões a que Spearman chegou são comprovadas pelos testes de QI. Embora estes testes avaliem diferentes competências intelectuais, tais como a rapidez de pensamento e a capacidade de raciocínio verbal, matemático e espacial, os resultados obtidos por um mesmo indivíduo nestas áreas estão geralmente correlacionados. Apesar de a fiabilidade dos testes de QI poder ser questionada, o factor «g» parece explicar algumas das diferenças existentes entre as capacidades mentais das pessoas.

O factor «g» parece ser, em grande medida, hereditário. Os estudos de gémeos e de adopção indicam que se pode atribuir à genética uma parte substancial da variação no factor «g» – entre 50% a 70%, não sendo tal facto surpreendente, uma vez que, à semelhança de todos os outros órgãos,

## Cronologia

**Finais do século XIX**
Francis Galton estuda a hereditariedade da inteligência

**1904**
Charles Spearman (1863-1945) avança a ideia da inteligência geral, ou factor «g»

o desenvolvimento do cérebro é influenciado pelo ADN. Porém, talvez porque a inteligência foi primeiro avaliada por eugenistas como Francis Galton, esta inter-relação ainda é alvo de controvérsia, sendo rejeitada por muitos cientistas sociais.

**Os genes da inteligência** Embora a genética comportamental demonstre que a inteligência é hereditária, nada acrescenta em relação aos genes que a determinam. A identificação desses genes depende da realização dos estudos comparados, descritos no Capítulo 19, geralmente utilizados na investigação de doenças.

Todos os anos, crianças norte-americanas intelectualmente dotadas, com um QI de cerca de 160, são seleccionadas para participarem num campo de férias no Iowa. Robert Plomin, do Institute of Psychiatry (Instituto de Psiquiatria) em Londres, apercebeu-se de que este grupo constituía um óptimo recurso para investigação genética e foi autorizado a testar o ADN de 50 jovens. Posteriormente, comparou estas amostras com o ADN de 50 crianças de idade e classe social semelhantes que não tinham participado no campo de férias.

De entre os mais de 1800 marcadores genéticos que Plomin analisou, houve um que sobressaiu: o gene no cromossoma 6 denominado IGF2R. Uma variação em particular parecia ser mais comum entre os alunos mais brilhantes. Seria porventura esse o gene da inteligência?

Foi precisamente esta ideia que começou a surgir nos meios de comunicação social. No entanto, Plomin mostrava-se mais reticente, tendo salientado que mesmo no caso de haver

## Alterar a herdabilidade

É comummente aceite que a influência dos efeitos da genética sobre os traços comportamentais, como a inteligência, parece diminuir com a idade, à medida que a educação e as experiências de vida se tornam mais importantes. Mas, na realidade, passa-se precisamente o contrário. Há uma série de evidências que comprovam que a importância dos genes para a personalidade é maior, não menor, à medida que os anos passam.

Como é que isto é possível? Acontece que os seres humanos enquanto crianças são extremamente influenciados pelos meios familiar e escolar que condicionam as suas acções. À medida que crescem, porém, vão ganhando cada vez mais liberdade para agir de acordo com a sua natureza individual e temperamento, podendo, quando muito bem entendem, libertar-se das pressões sociais impostas pelos outros.

**Década de 1980**
Estudos de gémeos e sobre adopção sugerem a influência da genética no QI

**1984**
James Flynn (1934- ) identifica tendências crescentes no QI

**1998**
Descoberta da existência de uma possível ligação entre o QI e o gene IGF2R

replicação dos resultados (o que ainda não aconteceu até hoje), este gene seria apenas um dos muitos que determinam a inteligência. Pelo menos metade dos cerca de 21 500 genes humanos estão expressos no cérebro e qualquer um deles pode influenciar o desenvolvimento intelectual de um indivíduo. Qualquer efeito do IGF2R seria mínimo no panorama geral, sendo responsável apenas por uma parte infíma da influência genética sobre o factor «g». Não é, por isso, o gene da inteligência, mas sim um entre dezenas, até mesmo milhares, de candidatos, em que cada um deles pode ser responsável por uma diferença quase imperceptível.

A investigação recente levada a cabo por Plomin corrobora esta questão. Um estudo com 7 000 crianças de sete anos de idade relacionou seis genes com o QI – no entanto, cada um destes genes tem um efeito tão ínfimo que quase não pode ser medido. O gene mais forte é apenas responsável por 0,4% de variabilidade na inteligência e mesmo quando os seis genes se manifestam em conjunto são apenas responsáveis por 1% da variabilidade. Para além disso, estes genes são muito provavelmente os que exercem maior influência sobre o QI, pois se existissem outros genes responsáveis por consequências de maior vulto já teriam sido identificados.

**O efeito Flynn** O QI não é, evidentemente, a medida perfeita da inteligência. Os testes iniciais aferiam aspectos culturais específicos, dando origem a resultados baixos em certos grupos sociais e étnicos que não dispunham de conhecimentos gerais para responder correctamente às perguntas feitas. As versões mais modernas já obviaram em grande parte este aspecto, mas os resultados continuam a ser problemáticos porque, pelo menos nos países desenvolvidos, os resultados médios estão sempre a subir.

Este fenómeno é conhecido como o efeito Flynn, porque foi o investigador neozelandês James Flynn que o identificou pela primeira vez. O efeito Flynn é usado com frequência para questionar a afirmação de que os genes são um contributo importante para a inteligência. Se a inteligência fosse determinada geneticamente, argumentam os detractores desta ideia, os resultados do QI não mudariam. Por conseguinte, ou os testes não são fidedignos, e nesse caso a investigação está inquinada, ou a inteligência deve ser um produto de factores ambientais susceptíveis de mudar muito mais rapidamente do que os genes.

Os testes de QI são falíveis, mas são importantes, pois conseguem prever o desempenho intelectual, independentemente do meio familiar, e facultam pelo menos uma avaliação grosseira da inteligência. Contudo, o efeito Flynn não refuta necessariamente a hipótese da intervenção genética na inteligência. Nem mesmo o geneticista comportamental mais optimista ousaria dizer que a inteligência não é afectada por factores ambientais, pois os 0,5 a 0,7 de herdabilidade só por si já indicam que o factor ambiental está envolvido. Mesmo nos casos em que as características têm uma grande componente genética, as diferenças ambientais podem, mesmo assim, ter uma enorme influência.

Ninguém duvida que a estatura de um indivíduo é influenciada pelos genes, já que se trata de uma das características humanas mais herdadas, com 90% de variação atribuível ao ADN. Porém, nos países desenvolvidos, a estatura média aumentou cerca de 1 cm por década entre 1920 e 1970. Este facto ficou a dever-se inteiramente a factores ambientais, tais como melhor alimentação e cuidados de saúde, uma vez que este espaço de tempo é demasiado curto para se poderem ter feito sentir os efeitos da evolução genética. Mesmo quando os efeitos genéticos são muito acentuados, continua a haver espaço para variações ambientais significativas.

O efeito Flynn sugere que algo semelhante se passa com a inteligência. Na verdade, uma vez que a inteligência se herda em grau menor do que a estatura, a influência do meio aumentará. Factores como um regime alimentar mais equilibrado, a educação, a importância crescente da tecnologia, bem como as mudanças na estrutura familiar e no mercado de trabalho, podem influenciar o desenvolvimento intelectual de um indivíduo, mas isso não exclui uma forte influência dos genes.

## ASPM

Sabe-se que o gene denominado ASPM está relacionado com o desenvolvimento do cérebro. O tamanho deste gene está relacionado com o número de neurónios existente no cérebro adulto de diferentes espécies, sendo maior nos seres humanos do que em ratos, e maior em ratos do que nas moscas-do-vinagre. Quando esse gene é defeituoso, dá origem à microcefalia, uma doença que atrofia o crescimento do cérebro.

Bruce Lahn, da Universidade de Chicago, nos EUA, descobriu que há 5800 anos surgiu um novo alelo humano ASPM que se disseminou rapidamente, o que indica claramente que esse gene traz vantagens em termos de selecção natural. A proliferação desta variante deu-se mais ou menos ao mesmo tempo que a Humanidade se dedicou à agricultura, se estabeleceu em cidades e começou a usar a linguagem escrita. Por esse motivo, há cientistas que sustentam que esta vantagem está relacionada com a inteligência.

No entanto, até agora, as evidências não comprovaram tal ideia, pois os perfis de ASPM não parecem influenciar os resultados dos testes de QI, embora haja algumas tentativas de ligação à proficiência em línguas tonais como o chinês. Contudo, é perfeitamente possível que outros genótipos que se tenham desenvolvido recentemente influenciem a inteligência.

## a ideia resumida

**Os genes influenciam a inteligência**

# 24 Raça

**Richard Lewontin: «A classificação racial não tem qualquer valor social e obviamente corrompe as relações sociais e humanas. Uma vez que essa classificação actualmente não tem também qualquer fundamentação genética ou taxonómica, não há razão alguma para continuar a existir.»**

Em 2007, durante a promoção do seu último livro, James Watson deu uma entrevista a um jornal em que se afirmou «profundamente desencorajado com as perspectivas futuras do continente africano». Acrescentou que as políticas de desenvolvimento se baseavam na noção de que os africanos eram tão inteligentes como os seus congéneres ocidentais, «mas todos os testes dizem que não é bem assim». Watson gostaria que todos fossem iguais, mas «quem tem empregados negros sabe que isso não é verdade».

A sugestão avançada por James Watson de que existem diferenças raciais hereditárias quanto à inteligência coloca os negros em desvantagem e provocou grande celeuma. Houve mesmo cientistas que se uniram para atacar aquelas teorias com o argumento de que se sustentavam em preconceitos e não em evidências sólidas. Watson deixou de ser convidado como orador, foi suspenso das suas funções académicas e acabou por se reformar antecipadamente no meio de grande controvérsia.

Resta então a questão de saber qual a razão desta polémica. É sabido que a inteligência é hereditária e não é impossível que os grupos étnicos tenham evoluído de forma a exibir competências médias diferentes. Será que o famoso geneticista foi injustamente vilipendiado por tornar públicas opiniões politicamente incorrectas mas cientificamente válidas?

**Raça e inteligência** James Watson não foi o primeiro investigador a sugerir que as raças podem ter competências inatas diferentes. No século

## Cronologia

**1871**

*A Descendência do Homem*, de Charles Darwin, avança a ideia da diferença étnica em termos de comportamento

**1972**

Richard Lewontin argumenta que o factor raça não tem expressão biológica

XIX, esta posição era defendida pela maioria dos investigadores. Charles Darwin afirmou na obra *A Descendência do Homem* que as características mentais da raça humana são «muito diversas, principalmente no que parecem ser faculdades emocionais mas também em parte nas intelectuais». Nas décadas de 1960 e 1970, a avaliação do QI revelou que os grupos étnicos não se comportavam da mesma forma. Nos Estados Unidos, os afro-americanos obtiveram de forma consistente resultados mais baixos do que indivíduos de raça branca, ao passo que as pessoas originárias do leste da Ásia e os judeus asquenazitas obtiveram, em média, resultados superiores aos de ambos os grupos.

A noção de que esta variação poderia ser inata ficou famosa ao ser avançada no livro *The Bell Curve*, publicado por Richard Herrnstein e Charles Murray em 1994. Outros investigadores houve, como Richard Lynn e Philippe Rushton, que foram ainda mais longe, sustentando que as diferenças naturais no QI podem ajudar a explicar as desigualdades globais, o mesmo argumento usado por Watson relativamente ao continente africano. Henry Harpending,

## Aptidões atléticas

A última vez que um homem de raça branca ganhou os 100 metros barreiras nos Jogos Olímpicos foi em 1980, ano em que o boicote norte-americano deixou fora de competição os atletas mais rápidos, de raça negra. Há também uma representação desproporcionada de atletas de raça negra em desportos como o futebol americano e nas equipas das ligas norte-americanas de futebol e basquetebol. Este facto levou a que se generalizasse a percepção de que as pessoas de raça negra estão em vantagem genética em alguns desportos, especialmente aqueles em que a velocidade e a força física são mais importantes.

Esta percepção pode estar certa, pois existem genes, como o ACTN3, que influenciam as fibras musculares de contracção rápida produtoras de velocidade explosiva, apesar de não existirem provas concretas de que variem de acordo com a raça. O desempenho dos atletas de raça negra pode também reflectir os condicionalismos sociais e as tradições culturais que levam pessoas com aptidões atléticas para a prática de desportos diferentes, independentemente das suas origens étnicas.

O desporto exemplifica ainda as restrições impostas às categorias raciais tradicionais. Jon Entine afirma no livro *Taboo*, publicado em 2000, que as provas desportivas de velocidade são geralmente ganhas por atletas oriundos da África Ocidental e que os atletas do Norte de África e da África Oriental são excepcionais em provas de longo e médio curso. A origem étnica e a cor da pele não são a mesma coisa.

**1994**

*The Bell Curv*, de Richard Herrnstein e Charles Murray, sustenta que existem diferenças médias hereditárias do QI entre grupos raciais

**2007**

James Watson reforma-se após afirmações controversas sobre a inteligência da raça negra

investigador na Universidade do Utah, nos EUA, defendeu que a inteligência dos asquenazitas pode estar relacionada com a história da perseguição aos judeus e com os papéis que eles tradicionalmente desempenham no comércio e como prestamistas. Segundo ele, pressões selectivas deste tipo poderiam ter favorecido os genes que promovem a agilidade mental, espalhando-se com rapidez nas comunidades judaicas fechadas cujos membros raramente casavam com pessoas de ascendência não-judaica.

Contudo, as provas concretas relativamente a esta noção são ainda muito ténues. A variação étnica no desempenho das avaliações do QI é real, mas pode explicar-se por factores socioeconómicos. Dados recentes mostram que os afro-americanos estão a aproximar-se do desempenho dos indivíduos de raça branca à medida que os padrões de vida melhoram. A hipótese proposta quanto à inteligência asquenazita, apesar de ser apelativa, carece de validação. O facto de a inteligência ser influenciada por genes não implica de forma alguma que esses genes variam em quantidade de acordo com a origem étnica e qualquer afirmação nesse sentido tem de ser vista como uma conjectura, não como uma realidade.

**A raça tem algum significado do ponto de vista da genética?** As descobertas no campo da genética refutaram claramente ideologias raciais pseudocientíficas, embora a discriminação racial fosse sempre um erro, mesmo que a ciência tivesse descoberto grandes discrepâncias

## A evolução da cor da pele

O *Homo sapiens* evoluiu em África e há uma grande probabilidade de os primeiros seres humanos terem tido pele escura. Então porque existem tantas raças de pele clara? É possível que tenha havido uma adaptação à vivência em latitudes mais elevadas. Níveis mais altos do pigmento melanina protegem a pele das agressões dos raios ultravioleta, que podem ser cancerígenos. No entanto, a melanina também inibe a produção de vitamina D quando os raios solares não são tão fortes.

À medida que as migrações do Norte do Equador se processaram, a selecção natural pode ter favorecido as pessoas com pele mais clara porque o cancro de pele tornou-se um perigo menos grave do que a falta de vitamina D. Esta afirmação é sustentada pela prevalência de raquitismo, perturbação óssea provocada por carência de vitamina D nos indivíduos de pele mais escura que habitam os países do Norte da Europa. A investigação mais recente conduzida nesta área identificou o gene slc245a5 que pode contribuir para a cor da pele.

entre as populações. Contudo, sugerir que a raça não tem significado biológico é demasiado arriscado. Apesar de a cor da pele ser um marcador insuficiente de ancestralidade, com discrepâncias vastas dentro dos grupos designados «branco», «negro» ou «asiático», a partir dos genomas de cada ser humano podem fazer-se previsões mais específicas de ancestralidade com uma correspondência bastante bem definida em termos de etnia, facto que pode revestir-se de relevância científica e médica.

Determinados grupos raciais revelam uma maior incidência relativamente a doenças específicas. A anemia falciforme, por exemplo, é muito mais comum entre os povos de origem africana ou mediterrânica, enquanto a esclerose múltipla é mais prevalente entre os indivíduos de raça branca, e a doença de Tay-Sachs afecta especialmente os judeus asquenazitas (ver Capítulo 39). O conhecimento destes dados pode revelar-se importante para fazer o diagnóstico, apesar de os médicos deverem ter cuidado para não excluir doenças pelo simples facto de um determinado doente pertencer ao grupo étnico «errado».

A raça pode também revelar-se útil na previsão de reacções a determinados medicamentos. Existe uma maior probabilidade de a clozapina, fármaco antipsicótico, desencadear efeitos secundários graves em pessoas de origem afro-caribenha, e nos Estados Unidos só foi autorizada a venda de *Bidil*, fármaco para doenças cardíacas, à comunidade negra. Em nenhum dos casos interessa a cor da pele, mas essa cor é de facto muitas vezes herdada juntamente com outros genes até agora desconhecidos que afectam o metabolismo destes compostos. Poderá vir a ser possível testar a existência destes genes directamente e, assim, prescrever medicamentos em conformidade com os resultados obtidos, mas, de momento, a raça é o único indicador útil nestes casos.

Os haplótipos, blocos em que é herdado o ADN, variam também com a origem étnica, e é crucial entender como este processo se desenrola para identificar os genes causadores de doenças. O Projecto de *HapMap*, apresentado no Capítulo 19, inclui quatro grupos étnicos – europeus, nigerianos da etnia Ioruba, chineses da etnia Han e japoneses – para que a investigação no âmbito da genética possa abranger populações diferentes.

A diversidade genética é, de facto, maior dentro das raças e entre indivíduos do que entre os grupos étnicos e não existe absolutamente nada no genoma humano que justifique a discriminação racial. De qualquer modo, é sempre errado classificar os indivíduos segundo as características médias dos grupos a que pertencem. Apesar disto, é enganador concluir que a diversidade genética entre as populações não tem qualquer interesse.

## a ideia resumida

### A raça não é irrelevante

# 25 História da Genética

**Chris Stringer: «É tão simples como isto: no fundo, somos todos africanos.»**

Quando Charles Darwin escreveu *A Descendência do Homem* em 1871, estava-se no apogeu do racismo científico. Os descendentes dos europeus dominavam o planeta, algo que, pensava-se, reflectia a sua superioridade biológica. Muitos intelectuais consideravam que a Humanidade não era constituída por apenas uma mas muitas espécies, e as ideias defendidas por Darwin fizeram com que alguns concluíssem que os indivíduos de pele escura não tinham acompanhado a evolução. A noção de que somos todos africanos seria encarada como absurda pela sociedade da época. No entanto, foi precisamente isso que Darwin sugeriu no segundo livro fantástico que publicou. Assim como os nossos primos mais chegados, no reino animal, os chimpanzés e os gorilas, são todos oriundos de África, Darwin argumentou que é provável que o mesmo aconteça com a espécie humana, o *Homo sapiens*.

Esta ideia foi uma visão presciente. Nos 50 anos seguintes, foram descobertos fósseis que iriam começar a apontar para a origem africana da Humanidade, tese agora confirmada sem margem para dúvidas pela investigação genética. O ADN revelou não só que as pessoas estão intimamente relacionadas umas com as outras, como também mostrou que são muito mais semelhantes do que diferentes. Este facto permitiu-nos encontrar o rasto da espécie humana e de outras espécies, e até mesmo identificar algumas das idiossincrasias biológicas que fazem de nós humanos.

**A Teoria da Eva Negra** Muitos dos fósseis mais importantes que pertenciam aos antepassados humanos e todos os outros com mais de dois

## Cronologia

**Há cerca de 7 milhões de anos**
Separação entre as árvores genealógicas do chimpanzé e do ser humano

**Há cerca de 3,2 milhões de anos**
Altura em que viveu Lucy, o exemplar mais conhecido do *Australopithecus afarensis*

mil milhões de anos foram descobertos em África. Fósseis como a Lucy, o célebre espécime *Australopithecus afarensis* descoberto por Donald Johanson na Etiópia em 1974, deixaram poucas dúvidas de que a linhagem dos seres humanos e dos chimpanzés se separaram ao sul do deserto do Sara.

No entanto, a história mais recente da evolução do *Homo sapiens* não é tão clara. Outras espécies humanas, tais como o *Homo erectus* e o homem de *Neandertal*, espalharam-se para além de África muito antes dos seres humanos anatomicamente modernos terem surgido há cerca de 160 mil anos, havendo duas hipóteses que pretendem explicar a origem da espécie humana.

A Teoria da «Eva Negra», também conhecida como modelo de substituição, sustenta que os seres humanos sofreram apenas uma única evolução, em África, e que depois houve uma migração para substituir os nossos parentes noutros continentes. A perspectiva multirregional, também denominada modelo de continuação, pelo contrário, defende que houve uma evolução distinta de populações pré-existentes de proto-humanos ou pelo menos um entrecruzamento com grupos de *Homo sapiens* nómadas, originando as raças modernas.

## Seremos todos Neandertais?

O lugar ocupado pelo homem de Neandertal na nossa árvore genealógica esteve sempre na origem de uma enorme controvérsia dentro da evolução humana: saber se os antigos habitantes da Europa se extinguiram quando o *Homo sapiens* chegou ao continente ou se terão sido parcialmente assimilados através de entrecruzamento.

A recuperação de material genético suficiente de fósseis Neandertais permitiu a sequenciação do genoma humano e os resultados acabaram por decidir esta questão. Os homens modernos não parecem ter ADN Neandertal. Se qualquer um dos nossos antepassados acasalou com um Neandertal, a descendência não sobreviveu para contribuir para o genoma humano dos nossos dias.

Outra conclusão surpreendente retirada do genoma Neandertal é a de que este *espécimen* continha a mesma versão do gene FOXP2 que o homem moderno tem. Isto pode significar que falavam e não se limitavam a emitir os grunhidos com que são representados na cultura popular.

**Há cerca de 2 milhões de anos**
O *Homo erectus* abandona África pela primeira vez

**Há cerca de 160 000 anos**
Aparecimento do *Homo sapiens* com características anatómicas modernas

**Há cerca de 70 000 anos**
O *Homo sapiens* sai de África

Os fósseis sempre apontaram no sentido da Teoria da «Eva Negra», mas a genética veio fornecer provas irrefutáveis. Foram especialmente elucidativos os dois tipos de ADN humano. A maioria dos cromossomas é constantemente misturada através da recombinação, mas este processo não se aplica aos genes contidos no cromossoma Y e na mitocôndria, que são transmitidos pela linha materna à descendência. Ambos são herdados de forma intacta e só variam por causa de mutações espontâneas.

Como estas mutações ocorrem a uma taxa fixa, o ADN dos seres vivos pode ser utilizado para reconstituir a ancestralidade. A evolução do ADN mitocondrial e do cromossoma Y desenrolou-se exactamente da forma prevista pela Teoria da «Eva Negra» e chega até a servir para mapear como o *Homo sapiens* populou o globo.

A diversidade genética forneceu ainda mais provas nesse sentido. A Teoria da «Eva Negra» sugere que há cerca de 70 mil anos viviam vários milhares de pessoas no continente africano quando um pequeno grupo atravessou o Mar Vermelho. Os descendentes desse grupo povoaram o resto do mundo. Os não-africanos, todos descendentes deste pequeno grupo fundador, deveriam por consequência ser menos diferenciados geneticamente do que os africanos que, desde o princípio, provinham de uma população maior e mais variada.

Mais uma vez é este o padrão revelado pelo ADN. A diversidade genética humana é muito maior dentro dos africanos do que entre os africanos e qualquer outro grupo étnico, ou até mesmo entre outros grupos étnicos que pareciam estar intimamente relacionados. A nível genético, um finlandês pode ser mais parecido com um africano do que com um sueco. A variabilidade do ADN humano diminui à medida que a distância aumenta em relação ao país de origem – os aborígenes australianos e os norte-americanos nativos são as populações menos diferentes de todas. As técnicas de

## De onde vem a evolução humana?

Se os seres humanos resultam de ramificações de linhas evolutivas será que o próprio *Homo sapiens* evoluiu para espécies diferentes? Em 2007, a investigação científica levou o antropologista norte-americano Henry Harpending a sugerir que a resposta a esta questão pode ser afirmativa. As diferenças genéticas entre os grupos populacionais, descobriu Harpending, aumentaram nos últimos 10 000 anos. Se forem abandonadas à sua sorte, o resultado potencia a existência de duas ou mais novas espécies.

O estudo conduzido por Harpending, no entanto, investigou o mundo pré-industrial quando os grupos étnicos estavam geralmente separados por distâncias demasiado grandes para poderem ser ultrapassadas com uma viagem. Agora que o transporte aéreo e a globalização derrubaram muitas das barreiras geográficas, a maioria dos biólogos evolucionistas é de opinião que é altamente improvável um novo acontecimento de especiação humana.

reconstrução genética são tão boas que até sabemos em termos gerais quantas pessoas – cerca de 150 – abandonaram África naquela primeira vaga que se revelou tão importante.

**O que nos torna humanos?** Podem utilizar-se métodos semelhantes para mapear a história evolutiva de qualquer espécie e para estabelecer relações genéticas entre as espécies. Por exemplo, a evidência molecular mostra que os seres vivos mais próximos das baleias e dos golfinhos são os hipopótamos. O ADN prova a evolução de modo tão seguro como o registo fóssil. As comparações genéticas são também capazes de localizar com rigor alguns dos acontecimentos evolutivos importantes para o desenvolvimento de determinadas espécies. No caso da espécie humana, essas comparações realçaram pelo menos alguns dos genes que parecem tornar-nos humanos.

O FOXP2, já referido no Capítulo 13, é um exemplo fundamental. Este gene foi altamente preservado nos mamíferos e nas aves, sendo a sequência quase exactamente a mesma, de espécie para espécie, o que geralmente significa que tem uma função importante. Nos ratos e nos chimpanzés, que partilharam um antepassado comum pela última vez há 75 milhões de anos, a proteína FOXP2 difere apenas num único aminoácido.

> **“À medida que nos afastamos de África ocorrem cada vez menos variações.”**
>
> **Marcus Feldman, Universidade de Stanford**

Os seres humanos e os chimpanzés divergiram muito mais recentemente, ou seja, há cerca de 7 milhões de anos – e, no entanto, a nossa proteína FOXP2 difere em dois aminoácidos da versão do chimpanzé. Em menos de um décimo do tempo evolutivo, acumularam-se duas vezes mais mutações do que as que separam os chimpanzés dos ratos. Este padrão parece sugerir que a selecção natural está activa e preserva as alterações úteis. Neste caso, pode ser a capacidade da fala: as pessoas com alterações no FOXP2 têm graves perturbações da linguagem. Estas mutações poderiam fornecer uma explicação parcial para esta capacidade que é única aos seres humanos.

Outro segmento de ADN, denominado HAR1, apresenta sinais de uma selecção ainda mais forte. Contém 118 pares de base e nos 310 milhões de anos desde que os chimpanzés e as galinhas partilharam um antepassado comum, apenas dois deles se alteraram. Contudo, o HAR1 humano é diferente do da versão do chimpanzé em nada mais nada menos de 18 locais. O rápido progresso da sua evolução levou os cientistas a especular que poderia ter a ver com o tamanho do cérebro e da inteligência – a diferença mais evidente entre os seres humanos e os outros animais. Pode até dar-se o caso de ser um dos genes que nos torna humanos.

## a ideia resumida

### O ADN é um registo histórico

# 26 Genealogia genética

**Spencer Wells, director do Projecto Genográfico: «O livro de história mais surpreendente que alguma vez se escreveu é o que se encontra escondido no nosso ADN.»**

Embora a pertença à comunidade judaica se determine por meio da linha materna, as tradições ortodoxas e conservadoras conferem um estatuto especial a um grupo de homens conhecidos como os *cohanim*. No *Livro do Êxodo*, Deus deu o título de *cohen* a Aarão, sumo-sacerdote e irmão de Moisés, título esse que correspondia a um «ofício vitalício» transmitido a todos os descendentes varões de Aarão. Os *cohen* contemporâneos reclamam descendência directa de Aarão e assumem-se como membros da casta de sacerdotes, por via paterna, que têm a seu cargo determinadas responsabilidades nos actos religiosos.

A meio da década de 1990, Karl Skorecki, um médico canadiano, também ele um *cohen*, apercebeu-se de que, se todos os *cohanim* descendiam de um antepassado comum, ainda que há mais de 3000 anos, então deveriam partilhar semelhanças genéticas. O cromossoma Y, aquela parte do ADN que determina o sexo masculino, passa de pai para filho. Este médico interrogava-se sobre a possibilidade de o cromossoma Y de Aarão ainda estar presente nos *cohanim* dos nossos dias.

Para tentar obter uma resposta para esta questão, Skorecki entrou em contacto com Michael Hammer, geneticista na Universidade do Arizona, nos EUA, que investiga o cromossoma Y. Trabalhando em conjunto, recrutaram 188 judeus do sexo masculino, recolheram uma amostra do ADN de todos deles e registaram pormenores sobre a sua herança judaica.

## Cronologia

**1991**
O ADN mitocondrial identifica os corpos de familiares do czar Nicolau II

**1997**
Identificação do cromossoma Y dos *cohen.*

Os resultados foram surpreendentes. De entre os 106 que se tinham identificado como *cohanim*, 97 partilhavam um conjunto de seis marcadores genéticos no cromossoma Y. A maioria tinha um antepassado comum do sexo masculino num passado distante. Tinha-se, assim, confirmado uma tradição genealógica através da genética molecular.

**Árvores genealógicas** Desde então, a genética genealógica tornou-se um bom negócio. Existem dezenas de empresas que, mediante o pagamento de uma boa maquia, testam o ADN para descobrir quem foram os nossos antepassados. O cromossoma Y continua a ser, pelo menos no caso dos homens, a ferramenta mais útil para o fazer. Como se referiu no capítulo anterior, o cromossoma Y não é recombinado em cada nova geração. Tal como acontece com os apelidos em muitos países, aquele cromossoma passa de geração em geração por via masculina mais ou menos intacto. Através da observação das taxas de mutação, consegue-se agrupar os indivíduos do sexo masculino que partilham um antepassado há muito desaparecido.

Existem 18 grandes clãs de ADN-Y ou «haplogrupos» cujas origens estão relacionadas com determinadas regiões geográficas. Os haplogrupos A e B são exclusivamente africanos, o H teve origem no subcontinente indiano e o K é específico dos aborígenes australianos e da Nova Guiné. Muitos deles podem ser subdivididos em grupos mais pequenos. O R1b é o mais comum nos homens europeus, enquanto os *cohanim* pertencem a J1 e J2. Aparentemente, Aarão viveu há tanto tempo que a sua linha masculina se dividiu em duas.

## Cruzados e Muçulmanos

Os acontecimentos da História legam com frequência uma herança genética detectável no ADN dos indivíduos que vivem nos nossos dias. Um estudo recente sobre a população actual do Líbano deu a conhecer que um número anormal de homens cristãos tem um cromossoma Y claramente oriundo da Europa Ocidental. Provavelmente, tal facto ficou a dever-se aos Cruzados que, entre os séculos XI e XIII, estiveram naquela região e o transmitiram de geração em geração aos seus descendentes que aí se estabeleceram.

Este estudo revelou igualmente que o tipo de cromossoma Y com raízes na Península Arábica é mais comum entre os libaneses muçulmanos, talvez como resultado de migrações anteriores durante a expansão islâmica dos séculos VII e VIII.

**2001**

Bryan Sykes publica o livro *As Sete Filhas de Eva*

**2005**

Lançamento do Projecto Genográfico

As mulheres, obviamente, não têm cromossomas Y, mas as árvores genealógicas femininas podem ser traçadas a partir do ADN mitocondrial (ADNmt) que, tanto os homens como as mulheres, herdam por via materna e que também escapa à recombinação. Os indivíduos de ambos os sexos podem, portanto, dividir-se em quase 40 haplogrupos matrilíneos relacionados com diferentes partes do globo.

Qualquer pessoa pode, por conseguinte, ficar a saber alguma coisa sobre os seus antepassados através dos testes de ADN. A Oxford Ancestors, empresa fundada pelo geneticista Bryan Sykes, utiliza o ADNmt para agrupar europeus em clãs fundados pelas "Sete Filhas de Eva", matriarcas hipotéticas com nomes como Ursula (para o haplogrupo U) ou Helena (para o haplogrupo H). Esta companhia também se especializa em relacionar o ADN-Y de indivíduos do sexo masculino com os vikings e mongóis, tribos que deixaram atrás de si um enorme rasto de pilhagens. Sykes chegou ao ponto de afirmar que um dos seus clientes, um contabilista norte-americano chamado Tom Robinson, tinha o cromossoma Y de Gengis Khan.

Os testes de ADN revelam-se também úteis para a elaboração de árvores genealógicas mais recentes. A genética possibilita a confirmação de parentescos que podem ser muito importantes para os historiadores. Quando os corpos do czar Nicolau II e da família foram exumados em 1991, utilizaram-se testes genéticos para confirmar as respectivas identidades. Uma amostra de ADNmt fornecida pelo sobrinho-neto, o duque de Edimburgo, permitiu identificar o corpo da czarina Alexandra.

## O Projecto Genográfico

O maior empreendimento a nível mundial em genealogia genética é o Projecto Genográfico, uma parceria de 40 milhões de dólares entre a National Geographic e a IBM lançada em 2005 com o objectivo de coligir pelo menos 100 000 amostras de ADN de entre as populações autóctones em todo o mundo. Esta iniciativa pretende reconstruir a história das migrações humanas e estudar as relações genéticas entre os diferentes grupos étnicos. Além disso, o projecto já vendeu mais de 250 000 kits individuais para testes genéticos, no valor de 100 dólares norte-americanos por unidade, de modo a permitir que quem quiser possa identificar os seus antepassados.

À semelhança do que aconteceu com o Projecto da Diversidade do Genoma Humano, esta iniciativa foi alvo de críticas por parte de alguns geneticistas e de organizações representativas das populações autóctones que receiam que a identificação de marcadores genéticos para grupos étnicos específicos promova o racismo. Há também preocupação sobre como pedir a populações pouco informadas sobre genética que autorizem a realização destes testes.

Genealogistas amadores com o mesmo apelido podem entrar em contacto para saberem através dos testes ADN-Y se são aparentados, ajudando-se uns aos outros a aumentar as suas árvores genealógicas. Em 2005, um jovem de 15 anos concebido por meio de doação de esperma, serviu-se da base de dados *online* para descobrir o pai biológico. O cromossoma Y condizia com o de dois indivíduos com o mesmo apelido e, como a mãe do jovem sabia a data e lugar de nascimento do dador, foi fácil encontrar a pessoa certa.

**“Dos literais milhares de antepassados genéticos que qualquer pessoa teve há 12 gerações, digamos por volta do ano 1700, o ADN mitocondrial só estabelece ligação com um.”**

**Jonathan Marks, antropólogo**

**Atenção ao que compra** O preço de muitos dos testes à venda no mercado tem sido objecto de críticas por parte de geneticistas profissionais. Nos EUA, os testes de ADN são muito populares entre os afro-americanos que desejam descobrir os seus antepassados. A conhecida apresentadora de televisão Oprah Winfrey afirmou recentemente que o seu ADN revelou que era de etnia zulu. O mais certo é esta informação não ser verdadeira. Mesmo que o ADNmt de Oprah pertença ao mesmo haplogrupo da maioria dos zulus, isso revela muito pouco sobre os seus antepassados. Ao recuar apenas 20 gerações, descobre-se que todos nós temos pelo menos um milhão de antepassados directos. O teste de ADNmt feito por Oprah só identifica quem poderia ser uma dessas pessoas. O mesmo se aplica ao cromossoma Y. Tom Robinson pode descender de um qualquer asiático com uma descendência numerosa, não existindo qualquer prova de que ele fosse o Gengis Khan.

Os testes de ADN podem igualmente revelar resultados desagradáveis. Muitos afro-americanos ficaram surpreendidos ao descobrir que os seus cromossomas Y pertenciam a haplogrupos tipicamente europeus – legado da exploração sexual a que os donos das plantações sujeitavam as escravas.

Para além de confirmar parentescos, a genética também pode pôr a descoberto o contrário. Muitos geneticistas contam episódios humorísticos sobre pessoas que tiveram de ser excluídas de estudos sobre famílias porque o ADN comprovou inequivocamente que não tinham qualquer parentesco com a pessoa que acreditavam ser o seu progenitor. A genealogia genética pode ser interessante e elucidativa do ponto de vista histórico se devidamente enquadrada, mas não revela se somos vikings ou zulus e pode conter surpresas desagradáveis.

## a ideia resumida

### Os genes podem identificar os nossos antepassados

# 27 Genes sexuais

**Steve Jones: «Num breve momento de glória, [o SRY] determina as características masculinas de milhões de bebés.»**

Diz a Bíblia que Eva foi feita a partir da costela de Adão. No entanto, se a genética surpreendeu os racistas ao revelar que África foi o berço da Humanidade, também surpreendeu os machistas ao revelar que o *Livro do Génesis* contou a história ao contrário: por predefinição, os seres humanos são geneticamente programados para serem mulheres.

No filme My *Fair Lady*, o protagonista, o Professor Henry Higgins, fez uma pergunta que ficou famosa: «Porque é que a mulher não pode ser mais parecida com o homem?» Do ponto de vista genético, a questão é muito mais interessante e reveladora se posta ao contrário.

**Porque é que o homem não pode ser mais parecido com a mulher?** A descoberta da razão genética subjacente às diferenças entre os dois sexos foi feita – separadamente e muito a propósito – por um homem e uma mulher. Em 1905, Nettie Stevens e Edmund Beecher Wilson repararam que as células femininas e masculinas tinham uma estrutura cromossómica diferente. Enquanto as mulheres tinham duas cópias do grande cromossoma X, os homens tinham apenas uma, juntamente com outro cromossoma muito mais pequeno, o Y. Estes cientistas identificaram o sistema pelo qual o sexo é determinado em muitos animais, incluindo nos seres humanos: as mulheres têm os genótipos XX e os homens XY.

Quando a meiose separa os pares de cromossomas para criar gâmetas com um único conjunto, os óvulos contêm sempre um X e os espermatozóides podem conter um X ou um Y. Ao fertilizarem o óvulo, os espermatozóides com o cromossoma X darão origem a raparigas; os espermatozóides com um cromossoma Y darão origem a um rapaz. Durante as seis primeiras semanas de gestação, os embriões masculinos e os femininos desenvolvem-se de

## Cronologia

**1905**

Nettie Stevens (1861-1912) e Edmund Beecher Wilson (1856-1939) identificam os cromossomas sexuais

**1910**

Thomas Hunt Morgan descobre a hereditariedade ligada ao género

forma idêntica e continuariam a fazê-lo, produzindo bebés de sexo feminino, se o gene único do cromossoma Y não entrasse em acção. O cromossoma X extra da mulher não envia sinais suplementares, determinando assim que será mulher. Os seres humanos seriam todos do sexo feminino se não houvesse intervenção de um gene chamado SRY.

**O «interruptor masculino»** O SRY foi descoberto em 1990 por Robin Lovell-Badge e Peter Goodfellow e é o acrónimo, em inglês, de «*sex-determining region Y*» («a região Y determinante do sexo»). É essa a chave biológica determinante do género masculino. Os indivíduos com uma cópia funcional do SRY vão desenvolver pénis, testículos e barba e os que não a possuem terão características femininas como vagina, útero e mamas. Este talvez seja o gene mais influente de todo o corpo humano.

Se este gene não entrar em acção às sete semanas de gestação, ou se as instruções não forem acatadas, o embrião continuará a desenvolver-se por predefinição como organismo feminino. Se o gene SRY de um embrião XY se mutar e não for funcional, ou no caso de outros problemas genéticos tornarem as células insensíveis às hormonas masculinas que o gene ordena às gónadas que produzam, esse embrião crescerá até ser uma rapariga (que, no entanto, será estéril). Em raras ocasiões, o gene SRY pode introduzir-se no cromossoma X através de uma espécie de mutação chamada translocação e, quando isso acontece, os indivíduos com cromossomas XX tornam-se obviamente homens.

## Selecção de género

As diferenças cromossómicas entre homens e mulheres significam que é possível escolher o sexo dos filhos. O método mais eficaz é o de criar embriões através da fertilização *in vitro* e depois retirar uma única célula para verificar se tem dois cromossomas X ou um X e um Y, sendo apenas implantados no útero os embriões do sexo desejado.

Outro método, denominado *MicroSort*, assenta nos tamanhos diferentes dos cromossomas X e Y. Os espermatozóides são tratados com um corante fluorescente que marca o ADN, sendo depois submetidos a laser. Como o cromossoma X é muito maior do que o Y, os espermatozóides com o cromossoma X brilharão de forma mais intensa e poderão, assim, ser isolados. Esta técnica aumenta entre 70% a 80% as hipóteses de ter filhos do sexo desejado, sendo autorizada nos Estados Unidos da América, mas não no Reino Unido.

**1990**

Robin Lovell-Badge e Peter Goodfellow descobrem o gene SRY

**2003**

Simon Baron-Cohen torna públicas as hipóteses do cérebro com maior capacidade de sistematização e de outro com maior propensão para a empatia

O gene SRY funciona como se fosse um «interruptor» determinante de masculinidade. Após cinco semanas de gestação, todos os embriões começam a desenvolver gónadas unissexo com o potencial de se tornarem testículos ou ovários. Duas semanas mais tarde, o interruptor SRY pode, ou não, ligar-se. Em caso de ser activado, dá instruções às gónadas para se transformarem em testículos. Se não for ligado ou permanecer inactivo, as gónadas começam a desenvolver-se como ovários.

Após oito semanas, os recém-formados testículos começam a produzir hormonas masculinas e estes androgénios masculinizam o corpo. Os aglomerados de células que de outra maneira se tornariam no clítoris e nos lábios vaginais formam o pénis e o escroto e os órgãos genitais são interligados por meio de ductos que, no sexo feminino, se atrofiam. É o SRY que determina o sexo masculino.

**Diferenças sexuais** O gene SRY não é só a causa básica das diferenças fisiológicas entre os sexos, mas também desempenha papel relevante nos comportamentos que são mais comuns entre os indivíduos com um cromossoma Y, tais como a atitude perante o risco e a agressividade. Nenhum destes comportamentos é directamente programado pelo SRY, apesar de alguns dos outros cerca de 85 genes do cromossoma humano Y poderem ser associados a características

## A masculinidade e a saúde

Nenhum gene comum é mais perigoso para a saúde do que o SRY. Em todas as sociedades, as mulheres vivem mais tempo do que os homens e uma das razões é o perfil hormonal criado por este gene masculino. Elevados níveis de testosterona aumentam a probabilidade de os homens correrem riscos que fazem perigar a sua sobrevivência, seja por condução descuidada, comportamento agressivo, tabagismo ou toxicodependência. Por outro lado, o estrogénio, a hormona feminina, oferece protecção contra doenças cardiovasculares, que é a causa mais elevada de mortalidade. A doença de Alzheimer é a única que, embora afectando ambos os sexos, constitui um risco mais elevado nas mulheres.

Os homens têm também um risco acrescido no que toca ao autismo, com uma incidência quatro vezes superior nos rapazes do que nas raparigas. Simon Baron-Cohen sugeriu que isto poderia estar relacionado com excesso de exposição pré-natal a androgénios, criando assim um cérebro «altamente masculino» que se distingue frequentemente em actividades como a sistematização, mas que demonstra uma fraca aptidão para a empatia.

geralmente presentes nos homens. Não obstante, estes comportamentos resultam directamente da influência deste gene. A profusão de andrógenios originada pelo SRY masculiniza as mentes e os corpos.

Este efeito genético indirecto é, provavelmente, pelo menos tão responsável por características típicas da personalidade masculina como o são a cultura e o conhecimento. Os níveis mais elevados de testosterona nos homens tornam-nos com toda a certeza mais propensos à violência e temeridade, podendo ainda afectar a personalidade.

Simon Baron-Cohen, investigador na Universidade de Cambridge, em Inglaterra, sugeriu que um dos exemplos da acção deste efeito é o modo como as mulheres tendem a ser melhores do que os homens na questão da empatia, identificando-se com os pensamentos e emoções das outras pessoas e reagindo depois de forma adequada. Em média, os homens são melhores em sistematização, na construção e compreensão de sistemas como os motores dos carros, problemas matemáticos e nas regras que presidem ao fora-de-jogo no futebol.

O trabalhado desenvolvido por Baron-Cohen sugere ainda que este facto pode relacionar-se com a exposição aos androgénios no útero. A equipa de cientistas sob sua orientação examinou os níveis de testosterona pré-natal em 235 grávidas que tinham feito uma amniocentese para determinar malformações no feto, tendo depois seguido as crianças após o nascimento. Os bebés expostos a mais testosterona tinham tendência para olhar menos para as pessoas e para adquirir competências numéricas e de identificação de padrões de reconhecimento mais fortes.

Esta investigação pode dar azo a más interpretações. Não sugere de modo algum que é melhor ser capaz de «sistematizar» do que de «sentir empatia» ou que qualquer destas duas características está associada a uma maior inteligência. Nem os homens são todos de uma determinada forma nem as mulheres de outra. Trata-se apenas de que, em média, haverá mais homens com o primeiro tipo de cérebro e mais mulheres com o segundo, tal como em média os homens são mais altos do que as mulheres, embora haja algumas mulheres mais altas.

Estas médias, no entanto, fazem parte de um entendimento crescente de que os homens e as mulheres não são biologicamente iguais nos seus processos de raciocínio e de comportamento, nem nos sistemas reprodutores, estando a raiz destas diferenças localizada num único gene do cromossoma Y.

## a ideia resumida

### Os homens são mulheres geneticamente modificados

# 28 A extinção dos homens?

**Bryan Sykes: «O cromossoma humano Y está a desaparecer perante os nossos olhos.»**

O cromossoma Y é o elemento mais pequeno do genoma humano. Enquanto o cromossoma X, seu congénere, contém mais de 1000 genes, incluindo muitos que são fundamentais para o metabolismo de ambos os sexos, o Y tem menos de 100 genes. Em tempos foi igual ao X, mas desde que, há cerca de 300 milhões de anos, começou a mudar, veio progressivamente a diminuir e hoje possui menos informação genética do que qualquer outro cromossoma. Os cromossomas 21 e 22 têm uma dimensão mais pequena, mas cada um deles contém muitos mais genes.

Além disso, o cromossoma Y anda sempre sozinho. O cromossoma X agrupa-se em pares no organismo feminino, mas o Y tem uma vida solitária no organismo masculino. Do ponto de vista médico, esta existência isolada pode ser perigosa. Como as mulheres têm dois cromossomas X, um dos quais está inactivo em cada célula, é como se houvesse um cromossoma sobresselente se ocorrerem mutações num dos genes. Se isto acontecer num cromossoma essencial, como o gene da distrofina envolvido no desenvolvimento muscular, o outro cromossoma X consegue compensar os danos e a mulher continua a ser saudável.

Os homens não têm a mesma sorte. O segundo cromossoma sexual é o Y, praticamente desprovido de genes, não podendo beneficiar de um sistema sobresselente. Se o cromossoma X solitário der origem a um gene mutado da distrofina, o resultado é a distrofia muscular de Duchenne, fraqueza muscular progressiva que atira as crianças do sexo masculino para cadeiras

## Cronologia

**Há cerca de 300 milhões de anos**
Separação entre os cromossomas humanos X e Y

**1905**
Descoberta dos cromossomas sexuais

de rodas ainda na infância, causando-lhes a morte, por volta dos 20 anos, pela paralisação dos músculos do aparelho respiratório. Há também muitas outras doenças fatais como a hemofilia e a imunodeficiência combinada grave, ligadas ao cromossoma X de uma forma semelhante e que afectam maioritariamente indivíduos do sexo masculino. As mulheres podem ser portadoras, mas raramente herdam os dois cromossomas X mutados necessários para o aparecimento daquelas doenças.

**A descendência do homem** As doenças ligadas ao cromossoma X não são a única desvantagem que os cromossomas masculinos separados conferem aos indivíduos do sexo masculino. A ausência de um congénere no genoma humano também não permite que o cromossoma Y participe na recombinação, processo que possibilita que os outros cromossomas se protejam das mutações e degeneração. Tal como vimos no Capítulo 6, quando ocorre a divisão celular por meiose, os cromossomas emparelhados trocam fragmentos de ADN, tornando possível escapar à denominada «roda dentada de Muller» – processo pelo qual as mutações prejudiciais se acumulariam em cada geração, causando, a longo prazo, degeneração irreversível.

## Infertilidade hereditária

Mais de metade dos processos de fertilização *in vitro* envolve actualmente uma técnica nova denominada injecção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI), em que os espermatozóides são injectados directamente no óvulo para possibilitar a fertilização. Este procedimento revolucionou o tratamento da infertilidade masculina, pois permite que possam vir a ser pais os homens cujos espermatozóides são demasiado fracos para nadar em direcção ao óvulo e penetrá-lo, podendo ainda ajudar os indivíduos com ejaculação sem esperma, pois os espermatozóides de fracos nadadores e que não têm cauda podem ser removidos cirurgicamente e injectados para criar um embrião.

No entanto, a injecção intracitoplasmática de espermatozóides pode apresentar desvantagens: em casos de homens estéreis por causa de mutações ou deleções do cromossoma Y, a injecção dos espermatozóides de fracos nadadores irá provavelmente transmitir os problemas de infertilidade aos seus descendentes masculinos. Pensa-se, em alguns círculos, que este facto torna a técnica eticamente dúbia – estes indivíduos, se estéreis, poderão vir a recorrer ao mesmo procedimento. Mas prova também que a medicina permitiu a existência de algo que a natureza tornava impossível – a hereditariedade da infertilidade.

**1990**
Descoberta do gene SRY

**2003**
Sequenciação do cromossoma Y revela a conversão génica

**2003**
Bryan Sykes publica *A Maldição de Adão*

Apesar de o cromossoma X poder recombinar-se com o outro X com que está emparelhado nos indivíduos de sexo feminino, não pode, na maioria das vezes, recombinar-se com o cromossoma Y. Embora inicialmente os cromossomas X e Y fossem um único cromossoma, a evolução retirou-lhes gradualmente a capacidade de trocar ADN entre si. Alguns genes do cromossoma Y seriam perigosos se herdados por mulheres, e vice-versa, ou seja, se o SRY se entrecruzasse com o cromossoma X, por exemplo, transformaria as mulheres em homens. Alguns genes no cromossoma X são também fundamentais para o desenvolvimento saudável em qualquer um dos sexos. A recombinação teria privado alguns homens destas partes essenciais do genoma.

Não tendo um parceiro com que se recombinar, o cromossoma Y degenerou mais ou menos do modo previsto pela «roda dentada de Muller». As mutações que não se revelaram fatais para o portador nem afectaram a sua capacidade de reprodução mantiveram-se nos seus descendentes masculinos. Este facto constituiu uma bênção para os genealogistas porque permitiu a exploração da ancestralidade, já abordada nos Capítulos 25 e 26, mas foi prejudicial para o complemento dos genes do cromossoma Y. Estes genes são cada vez mais alvo de mutações, deixando atrás de si um rasto de invólucros cromossómicos esvaziados que persiste nos nossos dias.

Tudo indica que a corrosão genética vai continuar e que o cromossoma masculino irá perder progressivamente mais genes. Este facto levou Jenny Graves, geneticista australiana, a sugerir que o cromossoma Y está lenta mas seguramente em vias de extinção. Esta ideia, difundida pelo geneticista britânico Bryan Sykes no livro *A Maldição de Adão*, publicado em 2003, prevê que, a manter-se a presente taxa de declínio, os indivíduos do sexo masculino só terão mais 125 000 anos de existência na Terra. Sykes preconiza que os homens estão em vias de extinção – e, com eles, talvez também o fim da Humanidade.

## O rato-toupeira

A possibilidade que os indivíduos do sexo masculino têm de sobreviver às forças degenerativas alinhadas contra o cromossoma Y está consubstanciada num pequeno roedor originário das montanhas do Cáucaso, o rato-toupeira. O macho desta espécie perdeu completamente o cromossoma Y, mas mantém todas as suas características masculinas.

Apesar de o cromossoma Y e o gene SRY terem desaparecido no rato-toupeira, este conseguiu desenvolver uma alternativa improvisada. A tarefa da diferenciação do sexo foi mudada para outro cromossoma que parece activar uma «transmissão genética» que é geralmente iniciada pelo SRY. Bryan Sykes chega mesmo a sugerir que isto poderia ser feito através de engenharia genética de forma a criar um «cromossoma Adónis» artificial que transmitiria a masculinidade sem as fraquezas do cromossoma Y. No entanto, a seu tempo este cromossoma entraria em decadência, tal como aconteceu com o cromossoma Y.

**A fuga à maldição de Adão** A maioria dos cientistas não partilha do pessimismo de Bryan Sykes. Em primeiro lugar, há que pensar na selecção natural. Alguns dos genes do cromossoma Y são importantes para a produção de espermatozóides. As mutações espontâneas que os inactivam deveriam por isso auto-eliminarem-se do banco de genes ao reduzir a fertilidade masculina (ver a caixa sobre rato-toupeira onde é relatada uma excepção tornada possível nos nossos dias). O mesmo cálculo aplica-se ao SRY, o gene de assinatura do cromossoma Y. Se for mutado e inactivo, o embrião crescerá numa mulher estéril, sem útero nem ovários. A importância do SRY para a masculinidade e para a reprodução sexuada tornam-no imune à «roda dentada de Muller». Mesmo que surjam variantes perigosas, não podem alastrar pelo banco de genes porque os portadores não se conseguem reproduzir.

**«Se 1% dos homens é estéril devido a problemas com o cromossoma Y, sobram ainda 99% de homens férteis. A natureza tem tendência a eliminar os cromossomas Y que reduzem a fertilidade.»**

**Robin Lovell-Badge**

Não é esta, contudo, a única objecção à tese «da extinção do homem». Chegou-se afinal à conclusão de que o cromossoma Y desenvolveu uma forma única de reparação de mutações. Quando a sequenciação do cromossoma Y foi concluída, em 2003, revelou muito menos degeneração genética do que seria expectável após 300 milhões de anos de influência da «roda dentada de Muller». Porém, ao mesmo tempo, também se ficou a saber que uma grande parte do código do cromossoma Y se escrevia por meio de palíndromos, cuja leitura pode ser feita da esquerda para a direita ou vice-versa, mantendo-se o sentido. Os «palíndromos» do código do cromossoma Y têm a extensão de 3 milhões de pares de bases.

A sua existência tem uma razão de ser, pois protegem o genoma do cromossoma Y e permitem reparar erros. Quando os genes do cromossoma Y se replicam, ocorre um processo denominado conversão génica. As cópias novas são correctamente comparadas com a imagem em espelho inerente ao palíndromo, de modo a eliminar quaisquer erros. Em vez de recombinar com um cromossoma parceiro, o cromossoma Y auto-recombina-se. Tal como Steve Jones do University College of London afirmou: «Se for assim, então a salvação do cromossoma Y reside naquele hábito tão masculino que é a masturbação.»

Provavelmente, a natureza masculina deve-se a um cromossoma solitário e degenerativo, mas é um enorme exagero falar-se do seu desaparecimento.

## a ideia resumida

Os homens são uma degeneração genética

# 29 A Guerra dos sexos

**Matt Ridley: «No sentido antropomórfico, os genes do pai não acreditam que os genes da mãe construam uma placenta suficientemente invasiva e, por isso, encarregam-se eles próprios dessa tarefa.»**

Em 1532, durante uma visita à cidade de Dessau, Martinho Lutero, pai espiritual da Reforma Protestante, encontrou uma criança com um comportamento tão estranho que chegou a duvidar se estaria perante um ser humano. Lutero descreveu-o da seguinte maneira: «Passava o tempo a comer; comia mais do que quatro camponeses. Comia, defecava, urinava e chorava se alguém lhe tocasse.» Para Lutero o diagnóstico era simples: tratava-se de uma criança possuída pelo Diabo, que deveria ser atirada ao rio Molda para morrer afogada. «Esta criança é uma mera massa de carne, uma *massis carnis*, sem alma», comentou Lutero na altura.

Hoje em dia, o diagnóstico seria diferente. Pelos sintomas descritos por Johannes Mathesius, cronista de Lutero, os pediatras suspeitariam imediatamente de síndrome de Prader-Willi. Não era alma que faltava à criança de Dessau, mas sim, muito provavelmente, uma região genética chamada 15q11 cuja inexistência provoca apetite excessivo, músculos flácidos e dificuldades de aprendizagem descritas, em 1956, por Andrea Prader e Heinrich Willi.

A criança que Lutero conheceu em Dessau deve ter herdado com toda a certeza a mutação de 15q11, por via paterna, porque se o defeito tivesse ocorrido na cópia materna do cromossoma 15 teria dado origem a uma doença completamente diferente. Em 1965, o médico inglês Harry

## Cronologia

**1956**
Identificação da síndrome de Prader-Willi

**1965**
Identificação da síndrome de Angleman

Angleman descreveu três casos raros sobre aquilo que designou «crianças marionetes», crianças magras e de estatura baixa, muito afectuosas, risonhas, apresentando descoordenação motora e atraso mental grave. Curiosamente, esta doença é causada precisamente pelo mesmo segmento de ADN que a síndrome de Prader-Willi.

***Imprinting* genómico** O tipo de doença genética contraída por uma criança com o defeito 15q11 está relacionado com a via de transmissão, paterna ou materna, do cromossoma mutado. Se for transmitido pela mãe, é a síndrome de Angleman; se for transmitido pelo pai, será a síndrome de Prader-Willi. O gene aliado a estas patologias é *imprinted*, ou seja, contém um marcador biológico que diz às células para expressarem apenas a cópia materna ou paterna. Os genes *imprinted* são capazes de «recordar» a história parental através de um processo conhecido como metilação, que activa alguns genes enquanto deixa outros inactivos.

Conhecem-se hoje dezenas de genes *imprinted*, sabendo-se que uma grande parte deles está envolvida no desenvolvimento embrionário. O *imprinting* parece exigir que um embrião viável receba informação genética de um homem e de uma mulher, o que é óbvio uma vez que a concepção acontece quando o espermatozóide fertiliza o óvulo, estando necessariamente os dois sexos envolvidos no processo. Contudo, após a fertilização, os pro-núcleos dos dois gâmetas não se fundem imediatamente e o pro-núcleo do espermatozóide pode ser trocado por outro de um óvulo, ou vice-versa. Assim, os cientistas podem criar embriões com dois progenitores masculinos ou femininos genéticos.

## Metilação

O *imprinting* genómico faz-se devido a um processo denominado metilação do ADN, segundo o qual a função génica é alterada por meio de modificações químicas. A metilação envolve a adição de um marcador químico, conhecido como grupo metil, à citosina de base do ADN, o que faz com que a actividade génica diminua ou seja desactivada. A metilação é fundamental para assegurar que os genes sejam só expressos nos momentos certos do ciclo de vida de um organismo e nos tipos de tecidos adequados.

A maioria destes marcadores de metil é apagada durante os estádios iniciais do desenvolvimento embrionário. As principais excepções dizem respeito aos genes *imprinted* que retêm estas marcas para assinalar a sua origem materna ou paterna.

**Década de 1980**

Experiências com ratos de laboratório revelam que os genes maternos e paternos são necessários para o desenvolvimento embrionário

**Década de 1990**

David Haig sugere que os genes *imprinted* influenciam a placenta

Em princípio, estes embriões deveriam ter um desenvolvimento normal, pois dispõem de um complemento inteiro de cromossomas e da estrutura celular de que necessitam para crescer, mas não é isso que acontece. As experiências com ratos de laboratório revelaram não só que os embriões enfraquecem e morrem, mas também que o fazem de maneira diferente consoante a origem dos genes.

Quando todo o material genético é transmitido por via materna, a massa celular interna que virá a ser o feto começa a formar-se normalmente, mas morre por falta de placenta viável. Quando o embrião tem dois progenitores masculinos genéticos, a placenta forma-se normalmente, mas a massa celular interna é uma amálgama – uma *massa carnis*, como diria Lutero. Concluindo, ambos os sexos são necessários. Os genes *imprinted* paternos são essenciais para a formação de uma placenta saudável, enquanto os genes *imprinted* maternos são necessários para organizar o embrião.

## gâmetas artificiais

Uma das implicações mais empolgantes da investigação sobre células estaminais é a perspectiva de se criarem óvulos ou espermatozóides artificiais que permitam a homens e mulheres que não os conseguem produzir terem filhos biológicos. Porém, esta possibilidade também levou a que se especulasse que os espermatozóides podiam ser criados a partir de células femininas, ou óvulos a partir de células masculinas, permitindo a casais homossexuais conceber os seus próprios filhos. Chegou até a sugerir-se que um mesmo indivíduo conseguiria produzir ambos os pares de gâmetas, numa demonstração extrema de amor por si mesmo.

No entanto, o *imprinting* genómico sugere que será muito difícil produzir «óvulos masculinos» ou «espermatozóides femininos». Seria necessário garantir que contivessem todos os marcadores adequados para denotar genes maternos ou paternos, desconhecendo-se ainda toda a sua variedade. Os espermatozóides necessitam igualmente de um cromossoma Y, inexistente nas células femininas.

Pensa-se que as questões de *imprinting* genómico explicam igualmente os problemas de desenvolvimento de animais clonados. Um outro efeito provável é a incapacidade dos mamíferos, ao contrário do que acontece com as abelhas, lagartos e tubarões, de se reproduzirem por meio de partenogénese, processo segundo o qual os óvulos se transformam espontaneamente em embriões sem necessidade de fertilização.

**Uma «OPA» hostil** Por conseguinte, os interesses do feto e da mãe diferem ligeiramente, pois enquanto o feto beneficia ao retirar o mais possível da mãe sem pôr a vida dela em risco, a mãe tenta conservar alguns recursos para se manter saudável. Isto leva a um braço-de-ferro uterino que pode ser responsável por algumas complicações relacionadas com a gravidez, como a pré-eclampsia e a diabetes gestacional.

**«Este fenómeno chama-se *imprinting* genómico porque a ideia fundamental é a de que há um *imprinting* que é colocado no ADN, nos ovários da mãe ou nos testículos do pai, marcando o ADN como materno ou paterno, influenciando o seu padrão de expressão, isto é, o que o gene faz na geração seguinte, tanto na descendência feminina como masculina.»**

**David Haig**

Significa isto que, embora metade dos genes do feto venha da mãe e a outra metade do pai, cada conjunto tem interesses diferentes. Os genes maternos beneficiam se forem menos exigentes, de modo a que a mãe tenha boas hipóteses de voltar a engravidar. Contudo, os genes paternos não estão muito preocupados com as possibilidades de futuras gravidezes, estando mais interessados em desviar, na medida do possível, o investimento da mãe para o feto, pois ela poderá, no futuro, vir a engravidar de outro parceiro. Como tal, os genes *imprinted* do pai criam uma placenta agressiva semelhante a uma oferta pública de aquisição (OPA) hostil do útero da mãe.

As descobertas posteriores sobre genes *imprinted* e desenvolvimento embrionário vieram confirmar a hipótese de Haig. O gene para um factor de crescimento semelhante à insulina denominado IGF2, por exemplo, é activado na constituição da placenta, mas permanece inactivo nos adultos. Este gene é igualmente *imprinted* e paterno. O H19, gene que aparentemente contraria estes efeitos, é também *imprinted*, mas é materno.

Os genes *imprinted* não se encontram em abundância nos animais ovíparos. Como os embriões destes animais não se alimentam através da placenta e, portanto, não podem influenciar os recursos que recebem, os genes maternos ou paternos não precisam de lutar entre si. A placenta não é apenas um meio muito eficaz de alimentar a descendência, é também o *casus belli* para uma guerra feroz entre os sexos.

## a ideia resumida

A selecção natural forma novas espécies

# 30 Homossexualidade

**Dean Hamer: «Considero que o *software* sexual é uma combinação de genes e meio ambiente, assim como o *software* de um computador é uma mistura entre o que já vem instalado de fábrica e o que o utilizador lhe acrescenta.»**

Na década de 1960, apareceu um *graffiti* numa casa de banho pública em Londres onde, por baixo de «A minha mãe fez-me homossexual», alguém escreveu: «Se eu lhe der a lã, ela faz-me um também?»

Esta história pode parecer apócrifa, mas ilustra bem uma das crenças mais generalizadas em relação à homossexualidade, ou seja, a noção de que a homossexualidade é condicionada pelo meio em que os indivíduos se inserem, bem como pelas suas experiências e educação. Esta ideia tem muitos apoiantes entre as pessoas religiosas mais conservadoras que encaram a prática da homossexualidade como uma escolha pessoal pecaminosa. Mas é também defendida por alguns homossexuais que consideram que qualquer indivíduo é potencialmente homossexual se inserido num determinado contexto social, ou que temem que a descoberta de causas biológicas possa vir a ser usada para se encontrar uma «cura».

Contudo, há muitos indivíduos homossexuais que têm a certeza que «nasceram assim». Embora sejam poucos os cientistas que negam que a orientação sexual é determinada por factores ambientais, está amplamente comprovado que a biologia, incluindo talvez a genética, desempenha também um papel nesse processo. A homossexualidade ocorre em todas as culturas humanas conhecidas, o que já de si indicia claramente um fenómeno natural. Outro sinal de que os genes provavelmente intervêm

## Cronologia

**1932**

John Burdon Sanderson Haldane sugere que os efeitos da selecção parental podem explicar a perpetuação da homossexualidade apesar dos custos em termos de evolução

**1993**

Dean Hamer (1951- ) relaciona a região genética Xq28 com a homossexualidade masculina

neste processo é o facto de os gémeos verdadeiros partilharem, com maior probabilidade, a sua orientação sexual do que os falsos gémeos.

**Um gene homossexual?** Em meados da década de 1990, a comunidade homossexual popularizou uma *t-shirt* com o slogan «Xq28. Obrigada pelos meus genes, mãe!» A *t-shirt* aludia ao trabalho desenvolvido pelo geneticista norte-americano Dean Hamer que, em 1993, afirmara ter descoberto o primeiro gene ligado à homossexualidade. Verificando que os homens homossexuais têm com frequência parentes do sexo masculino pelo lado materno, também eles homossexuais, Hamer concluiu que o cromossoma X herdado sempre das mães poderia ter alguma influência no processo, e começou a comparar os cromossomas X de homens homossexuais e heterossexuais.

Trinta e três dos quarenta pares de irmãos homossexuais sob estudo partilhavam um determinado conjunto de variantes numa região denominada Xq28. Os irmãos heterossexuais tendiam a partilhar um conjunto de variações diferente na mesma região. Segundo Hamer, o Xq28 podia influenciar a homossexualidade masculina. Não era um «gene homossexual» em si, pois há homens que têm estes alegados alelos homossexuais e são heterossexuais e vice-versa. Mas o Xq28 era o primeiro candidato plausível a um gene que podia predispor os homens para a homossexualidade, provavelmente em combinação com outros factores genéticos ou ambientais.

## Animais homossexuais

Os hábitos peculiares do reino animal são um bom exemplo das origens naturais da homossexualidade. Bruce Bagemihl da Universidade de British Columbia, no Canadá, demonstrou que a actividade sexual entre animais do mesmo sexo é comum em pelo menos 1500 espécies, de entre as quais 450 já foram objecto de estudo.

Os bonobos fêmeas, também designados chimpanzés-pigmeus, recorrem com frequência ao roçar mútuo dos órgãos genitais e os macacos-japoneses fêmeas também se entregam a práticas sexuais lésbicas. Há manadas de girafas em que nove em dez actos sexuais ocorrem entre machos; o acasalamento entre carneiros atinge os 8% e sabe-se que pinguins, cisnes e golfinhos acasalam com elementos do mesmo sexo. Não quer isto dizer que a culpa seja dos genes, mas esta presença constante da homossexualidade parece sugeri-lo.
A homossexualidade não é, de modo algum, característica reservada aos seres humanos.

**1997**

Ray Blanchard descobre ligações entre a homossexualidade masculina e irmãos mais velhos

**2004**

Andrea Camperio-Ciani descobre que os familiares do sexo feminino de homens homossexuais têm tendência para ser mais férteis

A ligação ao Xq28 foi replicada com sucesso em alguns estudos, embora isso não acontecesse em todos, não se podendo, assim, afirmar com rigor que este gene afecta a homossexualidade masculina. À semelhança do que se passa com o IGF2R e a inteligência, embora o gene possa marcar a diferença, é apenas um de muitos com efeitos semelhantes.

**Paradoxo da evolução** O papel que os genes possam desempenhar na homossexualidade levanta uma questão interessante em termos de evolução. A selecção natural elimina eficiente e implacavelmente as variações que afectam de modo adverso a capacidade reprodutiva e, assim, numa perspectiva darwiniana, a homossexualidade assume-se como um crime contra a boa aptidão evolutiva. Mesmo que os homossexuais se casem e tenham filhos, como o famoso autor irlandês Oscar Wilde, as mutações que tendem a desencorajar a reprodução nunca deveriam ter-se propagado ao banco de genes. Como é possível que os genes com predisposição para a homossexualidade tivessem sobrevivido?

A resposta a esta pergunta pode estar relacionada com o efeito que estes genes têm sobre a mulher. Se há uma mutação que faz aumentar a fertilidade feminina, fazendo com que as mulheres que a herdam tenham mais filhos, essa mutação pode desenvolver-se mesmo que produza o efeito contrário nos homens. Esta hipótese foi confirmada pela investigação de Andrea Camperio-Ciani, da Universidade de Pádua, em Itália, que em 2004 estudou as famílias alargadas de 98 homens homossexuais e 100 homens heterossexuais. Este investigador descobriu que os familiares do sexo feminino dos homossexuais eram comprovadamente mais férteis. As mães dos homens homossexuais tinham em média 2,69 filhos, comparadas com os 2,32 das mães com filhos heterossexuais, e as tias maternas também tinham mais filhos.

## Lesbianismo

Grande parte da investigação sobre as origens biológicas da homossexualidade incidiu até ao presente em homens homossexuais, prestando-se pouca atenção às lésbicas. Existem alguns estudos de gémeos e famílias que parecem indicar que o lesbianismo é, em certa medida, hereditário e que comprovam a existência de níveis elevados de testosterona nesses casos. Contudo, não existe qualquer estudo que sugira, mesmo que hipoteticamente, a existência de um «gene lésbico», não havendo igualmente nenhuma explicação plausível em termos evolutivos. Este estado de coisas pode estar relacionado, em parte, com uma maior dificuldade em proceder ao estudo de lésbicas, uma vez que mais mulheres do que homens se identificam como bissexuais, ou com o facto de as lésbicas não se sentirem à vontade para seguir livremente a sua orientação sexual numa sociedade dominada por homens. No entanto, a ciência tem sido alvo de críticas frequentes, por parte de algumas lésbicas, por parecer querer ignorar a existência do lesbianismo.

**Ordem de nascimento** A equipa de investigação da Universidade de Toronto, no Canadá, liderada por Ray Blanchard, conseguiu provar que os homens com irmãos (do mesmo sexo) mais velhos têm mais tendência para serem homossexuais. Essa probabilidade aumenta um terço por cada irmão mais velho que um homem tenha – embora, dada a baixa prevalência de homossexualidade, a maioria dos homens com irmãos mais velhos seja heterossexual.

Esta situação pode ser causada pelo ambiente uterino. O sistema imunitário da mulher reage sempre contra o feto, uma vez que este é um corpo geneticamente estranho. Como os homens têm o cromossoma Y, ausente nas mães, a reacção do sistema imunitário é ainda mais forte quando o feto é do sexo masculino. Esta reacção aumenta com novas gravidezes em que o sexo do feto é masculino, podendo afectar os perfis hormonais e o desenvolvimento sexual do cérebro.

O efeito da ordem de nascimento não se aplica aos homens com meio-irmãos e irmãos adoptados mais velhos, apontando para o facto de ser a biologia, e não as circunstâncias familiares, responsável pela homossexualidade. O mesmo se aplica aos dedos anelares, pois tanto os homens como as mulheres homossexuais têm tendência para ter dedos anelares compridos, sinal de exposição pré-natal a níveis elevados de testosterona. A ligação com a ordem de nascimento pode ter evoluído, como atrás sugerido, ou pode ter persistido não obstante a selecção natural. Como a ordem de nascimento afecta primordialmente famílias numerosas, crianças destas famílias podem não se encontrar em situação de grande desvantagem em termos evolucionários.

A orientação sexual parece ter origem numa miríade de factores inter-relacionados – genéticos, hormonais, gestacionais e outros ainda fruto de condicionalismos culturais. O contributo relativo de cada um deles permanece em aberto e a combinação destes factores pode variar de indivíduo para indivíduo, tornando quase impossível discernir as origens genéticas da homossexualidade. Muito possivelmente nunca se virão a descobrir «genes homossexuais» passíveis de rastreio pré-natal. A investigação neste campo não deverá ser motivo de preocupação maior para homens e mulheres homossexuais, pois determina apenas que a orientação sexual não é nem uma doença nem uma escolha pessoal, faz antes parte do leque de variações normais do ser humano.

## a ideia resumida

### A biologia influencia a sexualidade

# 31 Impressão digital genética

**Alec Jeffreys: «Houve um nível de especificidade individual que estava a anos-luz de tudo o que tinha sido visto antes. Foi como que uma revelação. Percebemos imediatamente o potencial para os campos das investigações forenses e de paternidade.»**

No dia 2 de Agosto de 1986, num bosque perto da aldeia inglesa de Narborough, foi encontrado o corpo de uma jovem de 15 anos chamada Dawn Ashworth. Dawn fora violada e estrangulada de forma muito semelhante à de Lynda Mann, outra jovem da mesma idade e da mesma aldeia, assassinada três anos antes. Richard Buckland, um rapaz de 17 anos que habitava na mesma zona, foi preso pouco tempo depois e confessou o segundo crime, nunca admitindo ter cometido o primeiro.

A polícia estava convencida de que os crimes eram obra da mesma pessoa, pois o *modus operandi* e o sémen encontrado em ambos os cadáveres era o mesmo. Na busca por provas, os agentes de autoridade consultaram o geneticista Alec Jeffreys, que recentemente desenvolvera um método de identificação através do ADN. Jeffrey aceitou comparar o ADN de Buckland com as amostras recolhidas na cena do crime.

Os resultados foram chocantes: as jovens tinham sido assassinadas pelo mesmo homem, mas não por Buckland. O ADN de Richard Buckland provou que a confissão não era verdadeira e por isso não lhe foi instaurado qualquer processo. A polícia começou então a recolher amostras de sangue de mais de 5000 indivíduos da região, mas não foram detectados quaisquer resultados coincidentes, até que um homem se gabou de ter dado sangue

## Cronologia

**1984**

Alec Jeffreys (1950 - ) desenvolveu a técnica da impressão digital genética

**Década de 1990**

A PCR – reacção de polimerização em cadeia – aplica-se à impressão digital genética, permitindo que sejam testadas amostras biológicas mais pequenas

em vez de um amigo. O amigo em questão, Colin Pitchfork, foi preso e o seu ADN coincidia perfeitamente com as amostras recolhidas da cena do crime. Pitchfork confessou e foi condenado a prisão perpétua. Pela primeira vez as impressões digitais genéticas tinham resolvido um crime.

**A técnica da impressão digital genética** O teste que condenou Pitchfork baseia-se nos segmentos repetidos do ADN lixo, denominados mini-satélites, e que têm entre 10 e 100 letras de comprimento. Estas letras apresentam a mesma sequência base – GGGCAGGAXG, em que o X pode ser qualquer uma das quatro bases. Os mini-satélites ocorrem em mais de 1000 locais no genoma e, em cada um destes, repete-se um número aleatório de vezes.

Jeffreys descobriu por mero acaso o potencial que esta descoberta trazia à ciência forense. Quando estudava os mini-satélites para encontrar pistas para a evolução dos genes de doenças, examinou amostras de ADN colhidas de uma das funcionárias do seu laboratório, Vicky Wilson, e dos pais dela. Apesar de a repetição do número de mini-satélites evidenciar uma semelhança familiar, cada um dos perfis era único.

Jeffreys compreendeu imediatamente o alcance desta descoberta – cada pessoa tem a sua impressão digital genética, o que permite confrontar o sangue ou sémen dos suspeitos, com os encontrados na cena do crime. A mulher de Jeffrey sugeriu algo diferente – esta técnica podia provar se os candidatos a imigrantes que afirmavam ter ascendência britânica estavam a dizer a verdade, e também para confirmar a paternidade de uma criança.

**Uso e abuso** A impressão digital genética revolucionou a ciência forense. Condenou milhares de criminosos como Pitchfork e, tão importante como as condenações, ilibou pessoas inocentes como Buckland. Outro uso que a ciência forense lhe deu foi a identificação de cadáveres. Em 1992, a impressão digital genética provou que um homem enterrado no Brasil sob o nome de Wolfgang Gerhard era Josef Mengele, médico fugitivo de Auschwitz, e foi usada também para identificar os restos mortais das vítimas do 11 de Setembro.

O actor Eddie Murphy, o produtor cinematográfico Steve Bing e o futebolista Dwight Yorke são apenas três dos milhares de homens que viram as dúvidas quanto à paternidade serem solucionadas pelo ADN. Esta técnica provou ainda que a mancha de sémen no tristemente famoso vestido azul de Monica Lewinski continha o ADN «presidencial» de Bill Clinton.

A tecnologia progrediu consideravelmente desde o caso de Colin Pitchfork. A técnica conhecida como PCR – reacção de polimerização em cadeia –, inventada em 1983 por Kary

**1992**
ADN identifica o cadáver de Josef Mengele

**1998**
ADN «presidencial» de Bill Clinton é encontrado no vestido de Monica Lewinski

**2003**
O *Criminal Justice Act* (lei sobre actos criminosos, em vigor no Reino Unido) permite que se recolha o ADN de qualquer indivíduo detido, mesmo que nunca venha a ser acusado ou condenado

Mullis (ver caixa), cedo passou a fazer parte da genética forense. Como esta técnica permite a amplificação de pequenas porções de ADN, um número aparentemente tão insignificante como 150 células pode constituir uma amostra legível, permitindo a identificação dos suspeitos a partir de meros vestígios de material biológico. A análise de microssatélites foi substituída pelo uso de sequências repetitivas mais curtas de ADN, denominadas pequenas repetições em tandem (do inglês, *short tandem repeats*), que possuem uma maior probabilidade de sobrevivência à exposição ao meio ambiente e que são mais facilmente amplificadas através da reacção de polimerização em cadeia.

## Kary Mullis

O inventor da PCR – reacção de polimerização em cadeia – é um dos mais curiosos laureados com o Prémio Nobel. Admitiu abertamente ter experimentado LSD e na autobiografia *Dançando Nu no Campo da Mente* descreve um encontro que terá tido em 1985 com um guaxinim falante e fluorescente. Também por outras razões, Mullis tornou-se uma figura controversa ao apoiar aqueles que argumentam que o VIH não provoca SIDA e ao defender a relevância da astrologia. No entanto, a importância do seu contributo para a biologia molecular continua a ser, inquestionável. O facto de a PCR permitir a amplificação do ADN aumentou substancialmente a aceitação do recurso à impressão digital genética e aos testes genéticos de detecção de doenças.

Actualmente, muitos países armazenam de forma rotineira o ADN de criminosos e de pessoas que apenas foram detidas mas não acusadas. A base de dados do Reino Unido detém amostras de cerca de 4 milhões de indivíduos, ou seja, de 6% da população. Como apenas uma num milhão de pessoas partilha a mesma impressão digital genética, o resultado positivo obtido em relação a amostras recolhidas na cena do crime é, muitas vezes, encarado pelos advogados e pelos jurados como prova conclusiva. Chegou até a ser usada pelos defensores da pena de morte para argumentar que os erros judiciários já não são possíveis.

No entanto, apesar da utilidade da impressão digital genética, a importância de que se reveste é muitas vezes sobreavaliada. Em primeiro lugar, há aquilo a que se chama «a falácia da acusação». Se o perfil genético é igual numa pessoa em cada milhão, então existem 60 indivíduos que partilham o mesmo perfil num país com 60 milhões de habitantes. Assim, cada amostra recolhida num local de crime tem 60 origens potenciais, todas igualmente possíveis. A não ser nos casos em que existem outras provas que apontam inequivocamente para um suspeito, um resultado positivo significa que a hipótese de uma pessoa ser inocente não é de uma num milhão mas sim de 59 em 60.

Outro problema é que a impressão digital genética apenas coloca o suspeito na cena do crime: fornece provas circunstanciais que podem não indicar culpa. Uma coisa é o ADN de um

suspeito ser recolhido do sémen encontrado no corpo de uma vítima de violação, mas outro muito diferente é se o ADN estiver no estabelecimento onde ocorreu um assalto, local habitualmente frequentado pelo suspeito. Se o acusado era cliente da loja, o ADN pode estar lá por razões perfeitamente inocentes. Uma outra questão prende-se com a contaminação, pois é possível que o ADN de um inocente apareça no local do crime apenas porque ele abriu a mesma porta que o culpado ou lhe apertou a mão (ver caixa).

A impressão digital genética ajudou a condenar milhares de violadores e assassinos, não se questionando que está ao serviço da justiça. No entanto, trata-se apenas de uma ferramenta que não é, de modo algum, infalível.

## Análise de amostras com quantidades exíguas

A contaminação é uma questão específica de uma técnica forense denominada análise de amostras com quantidades exíguas de material genético, ou LCN (do inglês, *low copy number*), que estabelece a correspondência entre as impressões digitais genéticas e o ADN a partir de apenas quatro ou cinco células. No entanto, é muito difícil de provar que estas células provêm de um culpado e não de um terceiro totalmente inocente.

Quando se agarra num objecto, as mãos deixam sempre algumas células e apanham outras que foram deixadas por outras pessoas que lhe mexeram antes. Algumas destas células podem depois ser transferidas para outras superfícies que entretanto se toquem. Um objecto em que se mexa muitas vezes, como a maçaneta de uma porta, pode transmitir o ADN de um inocente para as mãos de um criminoso, e daí para o local do crime.

Quando se testam grandes amostras biológicas, como, por exemplo, o sémen, não há qualquer problema. As células do criminoso são muito mais numerosas do que as de terceiros, que podem ser ignoradas. Contudo, as amostras diminutas de apenas algumas células já levantam um problema, pois é difícil ter a certeza de que não foram transferidas inocentemente. Em 2007, estas preocupações provocaram a anulação do julgamento de Sean Hoey que fora acusado em 1998 pelo bombardeamento de Omagh, na Irlanda do Norte, que matou 29 pessoas.

## a ideia resumida

**O ADN revela a identidade de um indivíduo**

# 32 Organismos geneticamente modificados

**Sir David King, conselheiro científico do governo de Tony Blair: «A produção de OGM é uma tecnologia complexa, não homogénea, devendo ser considerada caso a caso.»**

Há milhares de anos que as plantas são modificadas geneticamente. Todas as plantas que são cultivadas, passando pelo arroz, mandioca e macieiras, têm genomas completamente diferentes dos das suas congéneres selvagens como resultado directo da intervenção humana. Com vista a uma produção seleccionada, escolheram-se propositadamente plantas com frutos mais doces, sementes maiores ou caules mais resistentes, surgindo, assim, as variedades modificadas que consumimos hoje em dia. A agricultura foi sempre uma actividade sujeita à interferência do homem.

Como se viu no Capítulo 5, na década de 1920, Hermann Muller percebeu que a genética podia ser utilizada para acelerar e orientar este processo. Através da exposição de plantas a radiações conseguia-se induzir centenas de mutações, algumas das quais davam origem a novas estirpes, com grande utilidade, que poderiam nunca ter surgido espontaneamente.

Posteriormente, nos anos 70, surgiu uma ferramenta ainda mais poderosa, a técnica do ADN recombinante, que permitia a divisão em organismos de genes novos. A produção de plantas já não estava dependente da estratégia falível de indução de mutações, seleccionando depois as que pareciam promissoras. Podiam agora inserir-se deliberadamente nas plantas os genes

## Cronologia

**1927**

Hermann Muller apresenta a ideia da engenharia genética

**1985**

Produção da primeira planta modificada geneticamente, isto é, tabaco no qual tinha sido introduzido um gene bacteriano que actuava como insecticida

que conferiam os caracteres desejáveis, por meio de um vector bacteriano ou «arma genética» que «dispara» ADN novo no genoma em minúsculas partículas de ouro.

**O potencial** A primeira planta geneticamente modificada através desta técnica apareceu em 1985 – era a planta do tabaco na qual tinha sido introduzido um gene do *Bacillus thuringiensis* (Bt). Esta bactéria tem um efeito tóxico em muitos insectos e é utilizada como pesticida na agricultura orgânica. O tabaco modificado com Bt produzia este insecticida, reduzindo a necessidade de recorrer a produtos químicos para combater as pragas. Os produtos alimentares tardaram um pouco a ser desenvolvidos, mas o primeiro, o tomate Flavr Savr, com um prazo de validade alargado, apareceu no mercado norte-americano em 1994. Dois anos mais tarde, na Europa, surgiu um produto semelhante, tendo aumentado as vendas da polpa de tomate com a indicação de «geneticamente modificada».

Empresas de biotecnologia como a Monsanto em breve começaram a produzir mais OGM. A primeira vaga incluiu algodão e soja modificados com Bt, para além de milho e óleo de colza resistentes a herbicidas. A indústria e os cientistas começaram a realçar o potencial desta tecnologia em situações de escassez de comida e má nutrição nos países em desenvolvimento, uma vez que os OGM têm um maior grau de tolerância à salinidade dos solos, apresentam maior resistência a secas, e dão origem a colheitas mais abundantes.

Um das perspectivas mais aliciantes é o arroz dourado desenvolvido em 2000 pelo cientista alemão Ingo Potrykus. Trata-se de um tipo de arroz enriquecido com um gene de narciso que faz com que produza o precursor da vitamina A. Uma dieta pobre neste nutriente essencial provoca anualmente a morte de mais de dois milhões de indivíduos e a cegueira a 500 000. Como muitas destas pessoas vivem em países cujo alimento básico é o arroz, esta tecnologia oferece uma maneira simples de melhorar a saúde.

**Reacção violenta** Por todo o mundo há agricultores que aderiram aos OGM. Existem mais de 100 milhões de hectares cultivados com OGM, principalmente na América do Norte e América do Sul, mas também cada vez mais na China, Índia e África do Sul. Mais de metade da soja produzida a nível mundial é geneticamente modificada e 75% da comida processada industrialmente à venda nos EUA contém produtos geneticamente modificados.

No entanto, o mesmo não se passa na Europa porque os OGM apareceram num momento inoportuno. Em meados da década de 1990, várias dezenas de britânicos contraíram a doença de Creutzfeld-Jakob, infecção mortal que afecta o cérebro, por terem comido carne de vaca infectada

| Anos 1990 | 2003 | 2008 |
|---|---|---|
| Início da reacção contra os OGM na Europa | O Governo do Reino Unido declara não haver provas de problemas de segurança a nível dos OGM e recomenda que se façam avaliações caso a caso<br>Ensaios efectuados no Reino Unido a três culturas tolerantes a herbicidas sugerem perigo potencial para a biodiversidade | Existem 114 milhões de hectares de plantações de OGM em 23 países mas nenhum deles no Reino Unido |

com a doença das vacas loucas (BSE) – apesar de o Governo ter assegurado que não havia qualquer risco. Esta situação provocou uma desconfiança em termos de segurança e higiene alimentar que acabou por se estender aos OGM.

Embora não haja actualmente provas conclusivas de que a engenharia genética levante questões específicas de segurança alimentar, grupos como o Greenpeace contribuíram para que se formasse uma onda de hostilidade por parte do público aos produtos «frankensteinianos». Acusaram-se os cientistas de interferirem com a natureza e, tal como alimentar as vacas com carcaças de animais havia causado BSE, também se acreditava que os OGM poderiam ter consequências imprevisíveis para a saúde.

Outras reacções violentas relacionavam-se com o impacto ambiental. Em teoria, a existência de variedades de plantas tolerantes a herbicidas seria benéfico para a biodiversidade porque reduziam a necessidade de utilização de produtos químicos. Contudo, muitos activistas ambientais temiam que, na prática, acontecesse precisamente o contrário: se os agricultores descobrissem que podiam usar herbicidas com impunidade, sentir-se-iam à vontade para usar e abusar deles.

Houve igualmente um estudo que fez aumentar os receios dos detractores dos alimentos transgénicos, ao sugerir que a toxina Bt produzida por muitos OGM podia matar insectos como as borboletas-monarca. Os agricultores biológicos começaram a queixar-se de que o pólen dos OGM contaminaria os campos, os activistas anti-OGM decidiram destruir culturas experimentais e a opinião pública azedou. Os supermercados retiraram das prateleiras os produtos geneticamente modificados e, embora não tenham sido proibidas oficialmente, não existem à data da publicação deste livro plantações de OGM no Reino Unido, e na União Europeia está autorizada a produção de apenas uma única variedade de OGM.

## Será que as plantações de OGM matam as borboletas?

Em 1999, um estudo da Universidade de Cornell, no Estado de Nova Iorque, sugeriu que as plantações de OGM podiam constituir uma ameaça às borboletas-monarca, uma das espécies de borboletas mais simbólicas da América do Norte. Quando, em meio de cultura, as borboletas-monarca ingeriram pólen proveniente de milho com Bt, 44% delas morreram no espaço de quatro dias. Segundo os activistas anti-OGM, estava-se perante a prova *prima facie* do dano ecológico causado por esta tecnologia. No entanto, a ameaça era exagerada. A Bt é tóxica para as borboleta-monarca mas, no seu *habitat*, estas alimentam-se de serralha, não de milho. Estudos de campo mostram que a quantidade de pólen com Bt que atinge a serralha é inofensiva. A borboleta-monarca continua a florescer, apesar de existirem centenas de milhares de hectares de plantações com Bt na América do Norte.

**Caso a caso** Alguns destes receios justificam-se mais do que outros. A segurança e a higiene alimentar são provavelmente falsas questões. Há mais de uma década que os norte-americanos consomem OGM sem nunca terem sofrido consequências adversas, estando inquinadas as premissas dos poucos estudos que sugerem ter havido problemas. No entanto, as objecções de ordem ambiental merecem mais atenção. No Reino Unido, as culturas experimentais que não foram destruídas por activistas mostraram que as plantas tolerantes a herbicidas podem afectar a biodiversidade dependendo dos protocolos utilizados na fumigação.

A falta de sensatez que leva a aplicar os OGM de forma pouco criteriosa é o que mais sobressai desta controvérsia. Uma planta pode ser geneticamente modificada, mas isso não quer dizer que o seu consumo seja seguro ou que não afecte o meio ambiente. O que importa é o efeito causado pelos genes inseridos na planta e como esta é cultivada. Há algumas plantas transgénicas que trazem benefícios ecológicos quando utilizadas adequadamente, que aumentam as colheitas, ou que produzem alimentos mais nutritivos. Outras, contudo, podem fazer perigar a saúde e provocar danos ambientais. Esta tecnologia tem um enorme potencial, mas não pode ser encarada como uma panaceia para todos os males. A única maneira sensata de avaliar a tecnologia de produção de OGM é analisar caso a caso os produtos que cria.

## Segurança alimentar

A maior ameaça relacionada com a segurança alimentar devido aos OGM deu-se em 1998, quando Arpad Pusztai, do *Rowett Research Institute*, afirmou que as batatas modificadas com um insecticida denominado lectina tinham um efeito nocivo em ratos. Este estudo foi alvo de grande publicidade na altura, mas a Real Sociedade de Londres fez notar que havia erros graves na investigação, como, por exemplo, o facto de não ter sido usado um grupo de controlo adequado. Como tal, os resultados obtidos pelo estudo não são considerados fidedignos.

Uma outra polémica está relacionada com a adição de um gene da castanha-do-brasil à soja geneticamente modificada que terá, inadvertidamente, causado também a transferência de um alérgeno da castanha-do-brasil. Contudo, o problema foi detectado e resolvido antes da comercialização da planta. Embora este OGM pudesse ter sido nocivo para a saúde, este caso ilustra o rigor dos testes de segurança e pouco diz sobre a técnica no geral.

## a ideia resumida

**Todos os OGM são diferentes uns dos outros**

# 33 Animais geneticamente modificados

**Goran Hansson, membro do Comité do Prémio Nobel, 2003: «É difícil imaginar a investigação médica contemporânea sem o recurso a modelos seleccionados pelos seus genes. A possibilidade de gerar mutações previsíveis feitas à medida nos genes dos ratos levou a novas perspectivas pertinentes nos campos do desenvolvimento, da imunologia, da neurobiologia, fisiologia e metabolismo.»**

Rato Destemido, Onco-Rato, Super Rato e Rato Frenético parecem nomes de uma versão murídea dos heróis do filme *Tartarugas Ninja*. Na realidade, trata-se de animais geneticamente modificados que revolucionaram a investigação das doenças.

Desde que Rudolf Jaenisch, do *Massachusetts Intitute of Technology* (MIT), injectou pela primeira vez, em 1984, ADN exógeno no embrião de um rato, já se criaram milhões de roedores geneticamente modificados para fins de investigação médica. Estes animais foram usados para desenvolver novas terapêuticas para o cancro da mama e da próstata e revelar-se-ão fulcrais, na próxima geração de fármacos e vacinas, na aplicação de novos conhecimentos sobre a influência dos genes nas doenças.

Recorre-se igualmente à engenharia genética para transformar animais em fábricas biológicas, cujo leite «geneticamente modificado» contém fármacos ou outros produtos químicos úteis. A engenharia genética

## Cronologia

**1974**

Rudolf Jaenisch (1942 - ) cria o primeiro rato geneticamente modificado

**1988**

Criação do Onco-Rato, o modelo transgénico para a investigação do cancro, na Universidade de Harvard

promete solucionar a questão da escassez de órgãos para transplante, modificando os porcos para que os seus rins e coração possam ser transplantados em seres humanos. Esta tecnologia poderá ainda produzir carne mais nutritiva e até mesmo levar à erradicação da malária (ver caixa).

**Ratos e homens geneticamente modificados** Muitos dos animais geneticamente modificados que sobreviveram até aos nossos dias são roedores, e destes uma parte substancial é constituída por ratos. No Reino Unido, onde, por razões humanitárias, há um registo minucioso das experiências conduzidas em animais, mais de um em três dos 3,1 milhões de procedimentos que ocorrem anualmente, envolvem ratos geneticamente modificados. Nalguns destes roedores transgénicos, como por exemplo o Onco-Rato, adicionaram-se genes infectando os embriões com um vírus – ao Onco-Rato acrescentou-se um gene que o torna susceptível ao cancro. Outros são os denominados ratos-*knockout*, em que foi silenciado um gene para permitir aos cientistas o estudo dos seus efeitos.

Os primeiros ratos-*knockout* foram criados em 1989, fruto da investigação de Martin Evans, Mario Capecchi e Oliver Smithies, que ganharam o Prémio Nobel da Medicina em 2007. Evans contribuiu com a descoberta das células estaminais embrionárias (de que se falará no Capítulo 35) e a revelação de que estas células mestras podem ser usadas para inserir tecido

## Mosquitos GM

A malária, que é transmitida aos seres humanos por mosquitos, ceifa anualmente cerca de 2,7 milhões de vidas em África. Uma equipa da Universidade de Johns Hopkins, nos Estados Unidos, está decidida a erradicá-la por recurso à engenharia genética. Nesse sentido, desenvolveu um mosquito geneticamente modificado que contém uma proteína que o torna imune à infecção do parasita da malária.

Como a malária afecta a capacidade reprodutora dos mosquitos infectados, a variante geneticamente modificada deveria apresentar uma vantagem adaptativa se fosse libertada na natureza. Os insectos resistentes, ao fim de algum tempo, deveriam suplantar os seus parentes naturais e provocar a eliminação do parasita. No entanto, esta abordagem é controversa junto de alguns grupos de ambientalistas, pois implicaria a substituição de uma espécie natural por uma variante geneticamente modificada. Até ao presente, nenhum mosquito geneticamente modificado foi libertado na natureza.

**1989**

A investigação conduzida por Martin Evans (1941- ), Mario Capecchi (1937- ) e Oliver Smithies (1925- ) leva à criação dos primeiros ratos-*knockout*

**2000**

Criação da «cabra-aranha» modificada com o gene de produção de seda no leite

**2006**

Aprovação de comercialização do ATryn, primeiro fármaco «geneticamente modificado»

geneticamente modificado nos embriões dos ratos. De forma independente, Capecchi e Smithies exploraram a técnica do ADN recombinante pela qual os cromossomas trocam o ADN entre si para atingir e desactivar genes específicos.

Quando estas técnicas se combinaram, tornou-se possível produzir ratos a que podem faltar qualquer um dos genes (qualquer gene pode ser «neutralizado», mas, às vezes, os efeitos são fatais). Os primeiros ratos-*knockout* não possuíam o gene denominado HPRT que, nos seres humanos, provoca a síndrome de Lesch-Nyhan e outros se seguiram relativos à fibrose quística, cancro e uma panóplia de outras doenças humanas.

Os geneticistas que pretendem descobrir a função de determinado gene podem «neutralizá-lo» num rato e observar o que acontece. Quando o gene da proteína miostatina é silenciado, o resultado é um «super rato» com músculos anormalmente desenvolvidos. Os ratos que não têm um outro gene não sentem medo, são destemidos e gostam de brincar com gatos. Os cientistas podem assim preparar modelos murídeos «à medida» das doenças humanas e investigar o progresso de doenças ou testar fármacos experimentais. Um outro rato-*knockout*, o Frenético, é um rato com propensão para a ansiedade, ao passo que outros são geneticamente mais propensos ao Alzheimer e ao Parkinson.

**Viveiros de animais** A fibra da seda da aranha é uma das mais resistentes que a ciência conhece, apresentando uma ductilidade cinco vezes superior à do aço. Esta propriedade torna-a atractiva para a indústria, para ser utilizada em cabos, suturas, ligamentos artificiais, até coletes à prova de bala, mas apresenta uma grande desvantagem. As aranhas produzem a fibra da seda em quantidades muito reduzidas, são carnívoras e territoriais, sendo impossível criá-las em

## Será que a engenharia genética de animais é cruel?

A engenharia genética não constitui por si só um risco para o bem-estar dos animais, mas a deleção ou adição de genes podem ter efeitos deletérios, dependendo da sua natureza. Não há razão para pensar que existe a probabilidade de animais geneticamente modificados pelo processo de *pharming* serem diferentes daqueles que são criados pelos métodos mais convencionais: os resultados observados com as 'cabras-aranha' e os porcos ricos em ómega-3 não indiciam qualquer tipo de problema. Mas muitos animais geneticamente modificados, na sua maioria ratos, são criados apenas com o único propósito de servir de modelos para uma doença humana, envolvendo muitas vezes sofrimento. Alguns destes animais serão também utilizados para testar novos fármacos ou técnicas cirúrgicas. Contudo, na Grã-Bretanha, dois terços de todos os ratos geneticamente modificados são usados para fornecer células ou para manter colónias reprodutivas, nunca sendo submetidos a outras experiências.

viveiros. A engenharia genética arranjou uma solução engenhosa denominada *pharming*, palavra composta por *pharmaceuticals* e *genetic engineering*. Uma empresa canadiana chamada Nexia introduziu dois genes de aranha em cabras, que passaram a segregar proteínas da seda da aranha no seu leite. Estas proteínas podem ser extraídas em grandes quantidades e depois utilizadas para tecer as fibras.

Uma abordagem semelhante foi adoptada por uma empresa norte-americana, a GTC Biotherapeutics, para adicionar genes humanos a embriões de cabras, animais cujo leite depois produz um agente que favorece a coagulação do sangue. Em 2006, o ATryn, o antitrombótico recombinante assim produzido, foi o primeiro fármaco criado através desta técnica que obteve aprovação para uso nos seres humanos.

O consumo humano de produtos de animais geneticamente modificados ainda não foi oficialmente autorizado na Europa e nos Estados Unidos, mas a comercialização de alguns deles já não deve tardar. Por exemplo, cientistas da Universidade de Harvard adicionaram um gene do nemátodo *Caenorhabditis elegans* a porcos para que estes produzissem ácidos gordos ómega-3. Uma dieta rica nestes nutrientes melhora a actividade cerebral e diminui o risco de doenças cardíacas, mas estes ácidos geralmente só se encontram nos peixes gordos. Nada sugere que é perigoso comer a carne, os ovos ou o leite geneticamente modificados, mas resta saber se os consumidores os vão aceitar sem reservas.

Outra aplicação interessante de engenharia genética é a possibilidade de criar porcos com órgãos «humanos» que não seriam rejeitados pelo sistema imunitário quando transplantados em pessoas. Todos os anos morrem milhares de indivíduos que estão na lista de espera para receber um rim, coração, ou fígado, sendo os órgãos dos porcos do tamanho adequado para os seres humanos. Os animais geneticamente modificados poderiam solucionar, de uma só vez, a escassez de órgãos.

No entanto, este xenotransplante pode soçobrar noutro aspecto genético. O genoma do porco está carregado de ADN de vírus que se introduziram no seu código genético ao longo de muitos milhões de anos. Estes retrovirus endógenos porcinos (PERV) não fazem mal nenhum ao animal, mas alguns parecem ser capazes de infectar as células humanas em meio de cultura e desconhece-se quais os seus efeitos se forem transplantados em seres humanos. Todavia, a genética pode também arranjar uma solução, pois os cientistas identificaram receptores por onde penetram nas células os PERV e pode vir a ser possível desactivá-los de forma a restringir ameaças à saúde.

## a ideia resumida

**Os animais geneticamente modificados podem salvar vidas humanas**

# 34 Biologia evolutiva do desenvolvimento

**Sean Carroll, Instituto de Tecnologia da Califórnia: «Todos os animais complexos, moscas e tiranídeos, borboletas e zebras, partilham uma "caixa de ferramentas" de "genes mestres" que presidem à formação e configuração dos seus corpos.»**

Ao microscópio, os embriões dos mamíferos em fase inicial são todos tão parecidos que se torna difícil distingui-los. Até mesmo os especialistas têm dificuldade em discernir se uma amálgama de células se vai transformar num rato, numa vaca ou num ser humano. Todos eles se formam do mesmo modo, a partir da fusão dos óvulos e espermatozóides, cada um com a quota de cromossomas correspondente à metade do genoma, apresentando, durante as primeiras semanas de vida *in utero*, um padrão de desenvolvimento muito semelhante.

Em termos evolutivos esta situação não é assim tão surpreendente. Os seres humanos e os ratos só seguiram caminhos diferentes há cerca de 75 milhões de anos; faz, por isso, todo o sentido que o desenvolvimento embrionário inicial dos seres humanos e dos ratos se processe de forma semelhante. No entanto, os seres humanos e as moscas-do-vinagre são parentes muito mais afastados. Os seres humanos são animais vertebrados, ao contrário das moscas-do-vinagre, e o último antepassado que tiveram em comum – provavelmente aquilo que se denomina «paramécia» – desapareceu há mais de 500 milhões de anos.

## Cronologia

**1859**
Darwin publica *A Origem das Espécies*

**1865**
Mendel identifica as leis da hereditariedade

Contudo, a nova ciência da biologia evolutiva do desenvolvimento revelou que, a nível genético, os seres humanos e as moscas são muito parecidos. Apesar de inúmeras diferenças fisiológicas, muitos dos genes constituintes dos organismos das duas espécies, mais do que semelhantes, são idênticos. As mesmas sequências de ADN determinam a posição dos olhos compostos das moscas e dos olhos simples dos humanos, e ordenam as várias partes dos seus corpos, funcionando como programas de *software* universais que tanto se aplicam ao *hardware* da *Drosophila melanogaster* como ao do *Homo sapiens*.

**A caixa de ferramentas do desenvolvimento genético** A biologia evolutiva do desenvolvimento associa a genética à embriologia para determinar as relações ancestrais entre organismos diferentes e estabelecer como o seu ADN condiciona o seu desenvolvimento de forma determinada. Esta ciência ocupa-se da definição dos fenótipos pelos genótipos.

## Nomenclatura de genes

Hoje em dia há regras específicas para a nomenclatura dos genes, mas, durante muito tempo, os cientistas que descobriam os genes davam-lhes os mais variados nomes. Como tal, a genética tem um vocabulário muito criativo. Um dos primeiros genes da caixa de ferramentas da biologia evolutiva do desenvolvimento chama-se *hedgehog* (ouriço) porque as larvas da mosca-do-vinagre que não têm uma cópia funcional são pequenas e têm picos, assemelhando-se aos ouriços. Os mamíferos têm um gene aparentado a que chamaram *Sonic hedgehog* (ouriço Sonic), por causa do jogo de vídeo homónimo, assim como os peixes têm um denominado *Tiggywinkle*, inspirado no nome da heroína desabrida das histórias infantis da escritora inglesa Beatrix Potter.

A mosca-do-vinagre tem uma mutação chamada Cleópatra por ser letal quando associada a um gene denominado asp (áspide). Outra mutação chama-se Ken e Barbie, como os famosos brinquedos, pois as moscas com essa mutação não têm órgãos genitais. Muitos dos genes importantes descobertos por Nüsslein-Volhard e Wieschaus têm nomes alemães, como *kruppel* (aleijado) e *gurken* (pepino). Todavia, a criatividade, por vezes, tem limites, como acontece com o gene conhecido como *ring* (em português, anel) que não descreve nem a forma nem a função desse gene, sendo apenas o acrónimo de *Really Interesting New Gene* (novo gene realmente interessante).

**Início do século XX**
Desenvolvimento da moderna síntese evolutiva

**Década de 1980**
Descoberta dos genes Hox que determinam a configuração dos corpos

**2001**
O Projecto de Sequenciação do Genoma Humano revela que apenas cerca de 2% do genoma contém genes produtores de proteína

A biologia evolutiva do desenvolvimento começou a desenvolver-se no início da década de 1980 quando, na Alemanha, dois cientistas, Janni Nüsslein-Volhard e Eric Wieschaus, utilizaram produtos químicos para causar mutações aleatórias em moscas, tendo posteriormente estudado como a progenia dessas moscas se desenvolvia desde a forma embrionária até ao estado adulto. Quando uma mutação produzia um efeito invulgar, como uma mosca apresentar mais do que duas asas ou ter pernas na cabeça, os cientistas localizavam o gene responsável por essa mutação. Deste modo, conseguiram identificar a função de dezenas de genes, bem como os locais em que os genes determinam a forma como o embrião se desenvolve.

Descobriu-se que a configuração do embrião na fase inicial é governada por um conjunto de apenas 15 genes que contêm sequências de segmentos de ADN encontradas num mesmo cromossoma, denominadas genes Hox (em que Hox é a abreviatura de *homeobox*, sequência de 180 nucleótidos). Os genes Hox determinam a forma antero-posterior do embrião da mosca, dando-lhe frente e costas, lados e segmentos, e aparecendo no cromossoma na ordem em que vão moldar o corpo da cabeça ao abdómen. Os genes Hox determinam que a cabeça da mosca terá antenas e que as asas e pernas nascem do tórax. As moscas mutantes têm formas monstruosas, apresentando, por exemplo, pernas na cabeça em vez de antenas.

Apesar de os ratos (e os seres humanos) terem mais genes Hox do que as moscas, estes genes desempenham exactamente a mesma função, ordenando a formação de segmentos do corpo da mesma maneira como ocorrem nos cromossomas. Os genes Hox são os elementos chave da caixa de ferramentas do desenvolvimento genético que determinam a forma dos embriões. Dada a enorme semelhança destes genes em espécies separadas por milhões de anos de evolução, é possível transplantá-los de um animal para outro sem haver perda da sua função. A eliminação de um gene Hox na mosca e sua substituição pelo gene Hox de um rato dificilmente se notará. O mesmo se aplica aos genes Hox dos seres humanos.

Os genes Hox constituem a ferramenta mais básica que determina a configuração do corpo. Identificaram-se muitos mais genes, com funções semelhantes em espécies diferentes. Por exemplo, o gene *eyeless* (sem olho), assim chamado porque as moscas sem este gene não têm olhos. A eliminação deste gene, e substituição pelo equivalente do rato, fará com que a mosca nasça com olhos, uma situação verdadeiramente extraordinária, pois as moscas têm olhos compostos, ao contrário dos mamíferos que têm olhos simples. O gene parece dar instruções genéticas específicas para que se desenvolva um olho do tipo que aquela espécie normalmente exibiria.

**“Na altura não se sabia ainda, mas descobriu-se depois que tudo na vida é muito semelhante, que os genes que actuam nas moscas e nos seres humanos são os mesmos.”**

**Eric Wieschaus**

**Interruptores genéticos** Levanta-se uma questão pertinente a partir do momento em que se sabe que a forma de espécies muito distintas e com uma estrutura corporal radicalmente diferente é determinada por um pequeno conjunto básico de genes: se os seres humanos partilham estes genes com moscas e ratos, porque não exibem asas, antenas e segmentos, ou bigodes e caudas?

A resposta a esta questão parece estar relacionada com uma espécie de «interruptores genéticos» que activam, ou não, os genes. Alguns deles são proteínas denominadas factores de transcrição que se ligam a sequências chamadas promotores ou *enhancers*, que rodeiam os genes e fazem aumentar ou diminuir a sua acção. Outros são controlados pelos 98% do genoma que não se encontra envolvido na síntese de proteínas, os segmentos do chamado ADN lixo, que parece desempenhar um papel fundamental na activação ou inacção dos genes.

A tarefa dos genes Hox e dos outros genes presentes na caixa de ferramentas consiste em accionar sistemas destes interruptores em determinadas células, de acordo com as suas posições no organismo. Por seu turno, estes sistemas determinam que genes são activados e quais permanecem inactivos. Todos os neurónios das células do fígado, dos ilhéus pancreáticos e dos neurónios da dopamina contêm o mesmo *software* genético, sendo contudo activados programas especializados deste *software* em cada tipo de célula.

A alteração destes padrões de expressão génica explica igualmente como os mesmos genes podem dar origem a resultados tão distintos em organismos diferentes. A diversidade das espécies deve-se, em grande parte, à maneira como os mesmos genes são usados de modo idiossincrático.

Entender como tão poucos genes humanos, cerca de 21 500, conforme revelado pela sequenciação do genoma, se revelam suficientes para criar um organismo tão sofisticado, constitui um enigma que a alteração dos padrões de expressão génica veio ajudar a resolver. A complexidade do ser humano advém apenas parcialmente de genes que contêm instruções para sintetizar proteína exclusivas da espécie humana. A biologia evolutiva do desenvolvimento permite-nos saber que o sistema intrincado de interruptores que dirige esta orquestra genética é pelo menos tão importante como os genes produtores de proteínas, se não for mais.

## a ideia resumida

### Os genes constroem corpos e células

# 35 Células estaminais

**Christopher Reeve (1952-2004), actor tetraplégico apoiante da investigação em células estaminais embrionárias: «As células estaminais embrionárias… são de facto uma ferramenta humana de auto-reparação.»**

De acordo com uma antiga lenda celta, *Tir na Nog* era a terra da eterna juventude, onde a doença, o envelhecimento e a morte não existiam. Ian Chalmers, da Universidade de Edimburgo, escocês orgulhoso da sua herança celta, lembrou-se desta lenda quando, em 2003, identificou um gene com propriedades extraordinárias.

Este gene activa-se unicamente nas células durante as primeiras fases do desenvolvimento embrionário e revela-se fulcral para a capacidade de as células se copiarem *ad infinitum*, como se fossem eternamente jovens e para se desenvolverem em qualquer um dos 220 ou mais tipos de células num organismo adulto. Chalmers chamou Nanog a este gene, que é uma das chaves genéticas das propriedades únicas das células estaminais embrionárias (CEE).

As CEE são as células mestras do corpo, a matéria-prima de que são feitos os ossos, cérebro, fígado e pulmões. Só estão presentes nas primeiras fases do desenvolvimento embrionário, em que as células ainda não se diferenciaram nos tecidos especializados do organismo adulto. O potencial para uso pela medicina é enorme porque as CEE são «pluripotentes», podendo dar origem a qualquer um daqueles tecidos especializados. Podem gerar substitutos para as células doentes ou danificadas, como acontece na diabetes, doença de Parkinson e na mieloparalisia, mas são também uma

## Cronologia

**1981**

Martin Evans isola as células estaminais embrionárias em ratos

**1998**

Jamie Thomson (1958 - ) isola as células estaminais embrionárias em seres humanos

fonte de grande controvérsia porque alguns grupos religiosos consideram que o uso das CEE é eticamente condenável já que têm de ser colhidas de embriões.

**A controvérsia das células estaminais** As células estaminais foram isoladas pela primeira vez em 1981 por uma equipa chefiada por Martin Evans. Em 1998, quase duas décadas depois, um grupo de investigadores liderado por Jamie Thomson isolou células estaminais humanas, na esperança de que a sua versatilidade pudesse ser utilizada para curar doenças: se as CEE pudessem ser desenvolvidas nos neurónios dopaminérgicos, que se perdem na doença de Parkinson, estes poderiam ser transplantados para a tratar. As células estaminais poderiam ser usadas, no caso da diabetes, para desenvolver células beta que produzem insulina.

A investigação nestas células faz geralmente uso dos embriões deixados após a fertilização *in vitro*, apesar de ocasionalmente se criarem embriões especificamente para este fim. Estas experiências revelaram como desenvolver estas células em colónias ou «linhas» autoperpetuantes, muitas vezes utilizando uma camada de células de rato para fornecer os nutrientes essenciais, embora esta técnica esteja a desaparecer progressivamente.
A investigação procura agora saber que informações genéticas e químicas tornam as CEE pluripotentes e depois lhes dizem para se transformarem em células especializadas.

## células estaminais adultas

As células estaminais não aparecem exclusivamente em embriões, surgindo alguns tipos delas em tecidos de fetos, crianças e adultos, com o objectivo de constituir uma reserva a partir da qual se possa renovar células e reparar órgãos. A espinal medula é particularmente rica em células estaminais, o mesmo acontecendo com o sangue do cordão umbilical.

O uso de células estaminais adultas para fins terapêuticos e sua investigação não dão azo a controvérsia porque não envolvem a destruição de embriões, sendo já usados em tratamentos como o transplante de medula óssea. Outras aplicações estão já na fase experimental. No entanto, as células estaminais adultas não são tão versáteis como as CEE, pois já iniciaram a sua diferenciação em tecido especializado. Por consequência, poderão não se revelar tão úteis no tratamento de determinadas doenças. Grande parte dos cientistas entende que este ramo promissor da investigação médica deveria ombrear com estudos das CEE, e não substituí-los.

**2006**

Shinya Yamanaka (1947- ) cria as células estaminais embrionárias induzidas, em ratos

**2007**

Yamanaka e Thomson criam as células estaminais embrionárias induzidas, em seres humanos

Este trabalho de investigação tem sido alvo de críticas por quem considera errado destruir embriões seja por que motivo for, mesmo no âmbito de terapêuticas que podem salvar vidas humanas. A maioria, se não todas, destas críticas parte de objecções baseadas em crenças religiosas, opondo-se também à prática do aborto. As abordagens dos diferentes países a este assunto divergem de forma radical. O Reino Unido, China, Japão, Índia e Singapura encontram-se entre os apoiantes entusiastas desta área, permitindo e apoiando com fundos públicos a investigação sobre células estaminais embrionárias. Outros, entre os quais se encontram a Alemanha e a Itália, proibiram total ou parcialmente esta investigação.

A questão assumiu contornos especialmente políticos nos Estados Unidos, a superpotência mundial na área das ciências, mas que é simultaneamente uma nação onde as convicções religiosas de direita se fazem sentir com especial premência. Em 2001, o então Presidente George W. Bush anunciou que só poderiam ser utilizados fundos federais para estudar as linhas das células estaminais embrionárias já existentes, compromisso que não agradou a quase

## As células estaminais e o cancro

Uma das consequências da capacidade de divisão celular descontrolada das células estaminais e o seu elevado potencial de diferenciação é que pode originar cancros grotescos designados teratomas, termo que, em grego, significa «tumor monstruoso». Estes tumores desenvolvem-se nos fetos, apesar de só virem a ser diagnosticados mais tarde, e podem conter dentes, cabelo, ossos e até órgãos complexos como o globo ocular, ou mãos. Os cientistas testam a pluripotência das células estaminais embrionárias por meio do transplante em ratos para ver se geram teratomas. O potencial cancerígeno destas células é uma barreira de segurança que tem de ser transposta antes de poderem ser usadas para fins terapêuticos. Muitos outros cancros, tais como a leucemia linfoblástica aguda, são também provocados pelas células estaminais cancerígenas, que permitem que o tumor cresça e se dissemine.

ninguém. Os grupos de pressão dos direitos do embrião continuam a considerar imoral toda a investigação nessa área. Grupos de cientistas e de doentes consideram a decisão desnecessariamente restritiva e sublinham que, como as linhas existentes foram desenvolvidas com células de ratos, não poderão ser usadas em transplantes. Vários Estados, entre eles a Califórnia, criaram fundos próprios para subsidiar a investigação nas células estaminais embrionárias, enquanto empresas do sistema privado continuam a investir nesta área.

**O caminho para uma terapêutica de sucesso** Ainda não foram utilizadas células estaminais embrionárias para fins terapêuticos, apesar de uma empresa norte-americana, a

Geron, estar a preparar-se para dar início a ensaios clínicos. Contudo, em ambiente de laboratório, já se procedeu a diferenciação de células estaminais embrionárias numa grande variedade de tipos de tecido; estas células foram usadas com todo o sucesso em animais para tratar a distrofia muscular, Parkinson e a paralisia. As descobertas genéticas ajudaram ainda os cientistas a criar um novo tipo de célula estaminal pluripotente por meio da reprogramação do tecido adulto, tentando assim pôr fim a algumas das objecções éticas ao uso desta tecnologia.

Além do gene Nanog, foram identificados vários outros que se expressam num padrão específico nas células estaminais embrionárias. Entres estes, incluem-se os genes denominados Oct-4, LIN28 e três «famílias» de genes conhecidos como Sox, Myc e Klf. Pela modificação genética de tecido adulto, que permite a activação destes genes, é agora possível reverter o efeito das células da pele para que possam adquirir a pluripotência das células embrionárias. No ano de 2006, uma equipa de cientistas japoneses chefiados por Shinya Yamanaka, da Universidade de Quioto, conseguiu fazê-lo em ratos. Em 2007, tanto Yamanaka como Thomson repetiram a proeza, desta vez em seres humanos. Estas células estaminais pluripotentes induzidas (CEPi) já foram utilizadas para tratar anemia falciforme nos ratos.

As CEPi poderiam ter várias vantagens sobre as células estaminais embrionárias padrão porque não necessitam de óvulos humanos ou embriões, que, como se sabe, não abundam. Uma vez que podem ser produzidas a partir do doente que necessita de tratamento, as CEPi seriam geneticamente idênticas, tornando mais improvável a sua rejeição pelo sistema imunitário. Por outro lado, a sua produção não implica a destruição de embriões humanos.

No entanto, estas vantagens não tornam obsoleta a investigação em células estaminais embrionárias. Em primeiro lugar, as técnicas usadas actualmente para produzir as CEPi apresentam demasiados perigos para fins terapêuticos. A modificação genética é feita com um vírus que pode causar cancro, o mesmo acontecendo com um dos genes que é alterado, o c-Myc. Estas células também só resolvem parcialmente as objecções impostas pela ética. Tal como Yamanaka e Thomson sublinham, estas células não existiriam se os cientistas não tivessem sido autorizados a investigar a genética das células estaminais embrionárias.

O estudo das CEPi está ainda no início e, por isso, não se sabe se terão o mesmo comportamento das células estaminais. Os cientistas que investigam as células estaminais consideram fundamental fazer o estudo comparativo do comportamento de ambas. Uma delas pode ser melhor para alguns casos, enquanto a outra será melhor noutros. Mas é ainda muito cedo para se saber se isto se vai passar assim.

## a ideia resumida

### Os genes produzem células mestras

# 36 Clonagem

**Ian Wilmut: «O potencial de aplicação da clonagem no alívio do sofrimento... é tão grande a médio prazo que seria imoral não clonar embriões humanos com esse propósito.»**

Dolly, a ovelha mais célebre da história, nasceu a 5 de Julho de 1996 num laboratório na Escócia. Criada por Keith Campbell e Ian Wilmut, do Instituto Roslin, Dolly foi o primeiro mamífero a ser clonado a partir de uma célula adulta – a cópia genética de um animal vivo. Uma vez que o ADN clonado foi retirado de uma glândula mamária, a ovelha recebeu o nome de Dolly Parton, uma conhecida cantora norte-americana famosa pelo seu peito generoso.

Muito antes do nascimento de Dolly, já tinham sido clonados peixes e rãs e, na década de 1980, cientistas russos tinham clonado um rato chamado Masha pela implantação do núcleo de uma célula estaminal embrionária num óvulo vazio. Contudo, todas as tentativas para criar um embrião de mamífero com o ADN de um adulto tinham sido infrutíferas. Nos mamíferos há certos genes essenciais para o desenvolvimento embrionário que são sempre desactivados nas células somáticas adultas por meio de um processo denominado metilação, o que parecia impossibilitar a clonagem.

No entanto, Campbell e Wilmut conseguiram clonar um animal através da remoção do núcleo de uma célula somática (adulta) de uma ovelha e sua inclusão num óvulo cujo núcleo fora removido; esse óvulo foi depois submetido a estimulação eléctrica que activou a divisão celular. Embora se desconheça precisamente como isso acontece, este método possibilita a reprogramação do núcleo e anula o processo da metilação, permitindo o desenvolvimento do embrião clonado. Dolly tem o mesmo ADN nuclear do dador da sua célula somática. Apenas o ADN mitocondrial veio da ovelha que forneceu o óvulo.

## Cronologia

**1952**
Clonagem da primeira rã

**1986**
Clonagem de rato pelo núcleo de uma célula estaminal embrionária

A técnica, que ficou conhecida como transferência nuclear de células somáticas (SCNT, em inglês), não era muito eficaz, pois os cientistas do Instituto Roslin fizeram 227 tentativas antes de conseguirem produzir a Dolly. Mas ao provarem que a clonagem é uma realidade, abriram as portas a inúmeras possibilidades, tais como a clonagem de gado de primeira qualidade no âmbito de programas agrícolas de reprodução animal. Caso se provasse que a SCNT funcionava com células humanas, poder-se-ia pensar em aplicações para fins terapêuticos.

**Clonagem com fins terapêuticos** As células estaminais embrionárias desenvolvem-se em qualquer tipo de tecido do organismo e, assim, podem ser utilizadas para substituir células doentes ou danificadas. A SCNT sugeria que a «clonagem terapêutica» realçaria a utilidade médica desta técnica. Se as células estaminais fossem cultivadas a partir de um embrião clonado do doente, partilhariam o seu código genético. Essas células seriam transplantadas sem receio de rejeição pelo sistema imunitário do doente.

Esta técnica também poderia dar origem a modelos de doença. O ADN de indivíduos afectados com patologia dos neurónios motores, por exemplo, seria usado para clonar células estaminais embrionárias portadoras de defeitos genéticos que influenciam esta patologia, podendo vir a revelar-se muito úteis no estudo da doença e nos testes de novos fármacos.

Contudo, em primeiro lugar, é preciso que se clonem embriões humanos por meio da SCNT, tarefa que tem pela frente dois grandes obstáculos, um de natureza ética e o outro de natureza técnica. Até mesmo alguns dos apologistas da investigação com células estaminais embrionárias

## Alimentos clonados

O potencial de aplicação da clonagem estende-se à criação de gado. A SCNT pode ser utilizada para clonar gado de primeira qualidade, aumentando a produção de leite e resistência muscular, e preservando perfis genéticos altamente valiosos para os criadores de gado. Dados os altos custos envolvidos na sua criação, estes clones não seriam abatidos, passando a ser usados na reprodução.

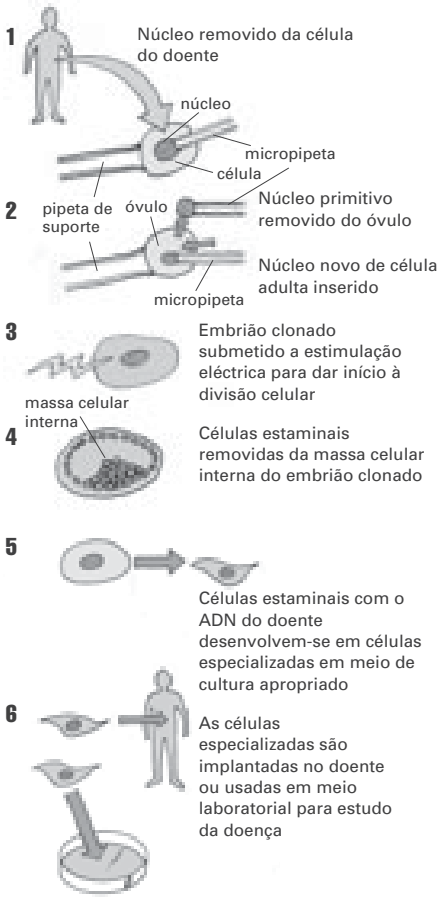
As agências de segurança alimentar nos EUA e na União Europeia já declararam não haver razões científicas que impeçam o consumo de animais clonados e seus descendentes. As maiores objecções prendem-se com o bem-estar dos animais, uma vez que a clonagem ainda é uma técnica pouco desenvolvida e muitos clones sofrem de males congénitos. Mas com toda a probabilidade começaremos em breve a consumir carne e leite de animais clonados.

**1996**
Ian Wilmut (1944- ) e Keith Campbell (1954- ) criam a ovelha Dolly

**2004**
Woo-Suk Hwang (1953- ) afirma ter criado o primeiro embrião humano clonado

**2005**
A investigação levada a cabo por Hwang é desacreditada, mas uma equipa de cientistas do Reino Unido consegue clonar um embrião humano

**Clonagem terapêutica**


1
Núcleo removido da célula do doente
núcleo
micropipeta
célula
2
pipeta de suporte
óvulo
Núcleo primitivo removido do óvulo
Núcleo novo de célula adulta inserido
micropipeta
3
Embrião clonado submetido a estimulação eléctrica para dar início à divisão celular
massa celular interna
4
Células estaminais removidas da massa celular interna do embrião clonado
5
Células estaminais com o ADN do doente desenvolvem-se em células especializadas em meio de cultura apropriado
6
As células especializadas são implantadas no doente ou usadas em meio laboratorial para estudo da doença

são contra a clonagem terapêutica, pois esta pode ser vista como um incentivo à clonagem de um bebé humano, como se verá no próximo capítulo. E, mais importante do que isto, embora a SCNT tenha sido usada na clonagem de ratos, porcos, gado e gatos, é mais difícil de resultar em primatas.

**O caso Hwang** Os países onde é permitida a investigação sobre células estaminais embrionárias decidiram, em termos gerais, que as vantagens médicas da clonagem terapêutica são maiores do que os riscos que daí poderiam advir e autorizaram esta aplicação de SCNT, embora tenham proibido o seu uso para fins reprodutivos. Em Fevereiro de 2004, cientistas de uma dessas nações, a Coreia do Sul, anunciaram ter vencido os obstáculos técnicos envolvidos na clonagem de seres humanos.

Num artigo publicado na revista científica *Science*, a equipa liderada por Woo-Suk Hwang relatou a criação do primeiro embrião humano clonado e a extracção de células estaminais embrionárias. Em Maio do mesmo ano, Hwang anunciou uma proeza ainda maior – a produção de 11 linhas de células estaminais embrionárias clonadas, cada uma delas geneticamente correspondente a um doente diferente. Igualmente importante foi o facto de o grupo de cientistas ter afirmado que aperfeiçoara a técnica SCNT, fazendo com que apenas fossem necessários menos de 20 óvulos para criar uma colónia de células clonadas. Com esta taxa de sucesso, estava assegurada a viabilidade da SCNT do ponto de vista médico.

No entanto, a realidade era bem diferente. Em Novembro de 2005, descobriu-se que os óvulos usados por Hwang na pesquisa tinham sido obtidos por meios pouco éticos e, quando o seu trabalho foi submetido a análise rigorosa, concluiu-se que tinha encenado um enorme embuste científico: as células embrionárias afinal não tinham sido clonadas. De tudo aquilo que anunciara, só a criação de Snuppy, o primeiro cão clonado, se revelou verdadeira.

A clonagem de embriões humanos é possível, embora Hwang não a tenha conseguido realizar, mas já foi possível extrair esse tipo de células de embriões de macacos clonados, o que significa que esse objectivo pode ser alcançado.

No entanto, a clonagem terapêutica perdeu um pouco o interesse desde o embuste de Hwang. Os riscos envolvidos na doação dos óvulos humanos essenciais para o processo provocarão sempre escassez de óvulos, significando que, mesmo que seja possível a clonagem das células de doentes, este método será excessivamente dispendioso.

**“O tempo e o dinheiro despendidos na criação destas soluções clonadas únicas faz com que seja improvável que a SCNT consiga fornecer uma solução prática generalizada.”**

**Ruth Faden, investigadora de células estaminais**

A técnica de transferência nuclear de células somáticas é também usada em investigação para introduzir núcleos humanos em óvulos vazios de animais de modo a criar “híbridos citoplasmáticos” que contêm material genético 99,9% humano. Embora estes híbridos não sejam adequados para fins terapêuticos, poderiam dar origem a modelos celulares de doenças, algo que cientistas britânicos e chineses já estão a tentar produzir. A técnica de transferência nuclear de células somáticas que criou a Dolly talvez nunca venha a ser usada para produzir células clonadas para transplante em doentes, mas pode, mesmo assim, transformar-se numa ferramenta médica muito valiosa.

## Parque Jurássico

No filme *Parque Jurássico* a raça extinta dos dinossauros é ressuscitada através da técnica de clonagem em que se utiliza o ADN de mosquitos que se tinham alimentado do sangue de dinossauros e estavam preservados em âmbar. Embora a história seja bem concebida em termos de ficção científica, a maioria dos cientistas não conseguiria pô-la em prática, uma vez que é altamente provável que o ADN de criaturas que viveram há dezenas de milhões de anos já estivesse demasiado deteriorado para utilização em clonagem. Para além disso, os dinossauros não têm parentes vivos suficientemente parecidos com eles que pudessem fornecer os óvulos a serem injectados com ADN de dinossauro.

No entanto, a técnica de clonagem poderia ser utilizada para fazer renascer criaturas extintas recentemente: será ainda possível recriar o mamute, uma vez que se pensa que um espécimen encontrado no permafrost siberiano conterá ADN relativamente em bom estado de conservação que permita a clonagem. O elefante, parente moderno do mamute, poderia ser, por um lado, dador de óvulos e, por outro, uma «mãe substituta» plausível.

## a ideia resumida

Os clones são cópias genéticas

# 37 Clonagem de seres humanos

**Lord May, Presidente da Real Sociedade de Londres: «Poucos discordam de que seria extremamente irresponsável usar uma tecnologia tão pouco segura em seres humanos. É, por isso, fulcral que todos os países adoptem medidas legislativas eficazes para deter os aventureiros da clonagem.»**

O período de tempo que medeia entre o Natal e o Ano Novo é sempre calmo para os meios de comunicação social. Em 2002, uma seita obscura que crê na existência de OVNI veio alterar este estado de coisas. Os raelianos, grupo fundado por um jornalista desportivo francês que acredita que os seres humanos foram criados por extraterrestres, convocou uma conferência de imprensa para o dia 27 de Dezembro para anunciar o nascimento de uma bebé chamada Eva. Os raelianos afirmavam que este bebé era o primeiro clone humano.

Esta história correu mundo, embora os cientistas a considerassem desde logo um embuste. Na altura, investigadores respeitados não tinham conseguido clonar um embrião humano, muito menos um bebé, e os seguidores da seita raeliana nunca tinham conseguido clonar nem sequer uma rã. Por outro lado, os raelianos não produziram provas concretas da existência do bebé Eva, nem a apresentaram para ser submetida a testes genéticos que provariam aquilo que afirmavam. A seita fundara uma empresa que, por 200 000 dólares norte-americanos, oferecia serviços de clonagem a casais que quisessem recriar os seus filhos mortos. Toda esta história parecia não passar de um cínico truque publicitário.

## Cronologia

**1986**

Clonagem do primeiro rato a partir de uma célula estaminal embrionária

**1996**

Nascimento da ovelha Dolly, o primeiro mamífero clonado de uma célula adulta

No entanto, a notícia provocou sentimentos mistos de ultraje e de descrença. Os cientistas sublinharam que embora a clonagem resultasse, às vezes, em animais, era ainda assim altamente ineficaz, provocando dezenas de abortos espontâneos e deformidades em cada nado-vivo. A clonagem para reprodução de seres humanos constituiria uma enorme falta de ética.

Mesmo se a clonagem fosse um processo seguro, a mera ideia de clonar pessoas provocou repulsa generalizada. Forçar alguém a partilhar o mesmo ADN com outro indivíduo parecia ser um insulto à dignidade humana. Leon Kass, conselheiro de George W. Bush na área da bioética, afirmou: «O indivíduo clonado ver-se-á obrigado a carregar um genótipo que já viveu anteriormente.» A vaidade de megalómanos obcecados ou o desgosto mal direccionado de pais enlutados poderiam levar à criação de uma vida vivida na sombra de outro ser humano.

## A clonagem no reino da ficção

A clonagem reprodutiva é matéria-prima da ficção científica que perpetuou a crença errónea de que os clones seriam exactamente idênticos aos seus dadores de ADN. Na generalidade, no cinema, os clones e os seres clonados são representados pelo mesmo actor quando, na realidade, não existe qualquer garantia de haver mais do que uma vaga parecença familiar. Arnold Schwarzenegger faz o papel de uma personagem e do respectivo clone no filme *O 6.º Dia*, o mesmo acontecendo com Ewan McGregor e Scarlett Johansson em *A Ilha* e Michael Keaton em *Os Meus Duplos, a Minha Mulher e Eu*. No filme *A Guerra das Estrelas: O Ataque dos Clones*, Temuera Morrison ainda vai mais longe porque representa o papel do mercenário Jango Fett e de todo um exército clonado a partir do seu ADN.

Os raelianos pareciam ser extravagantes, mas não eram os únicos. Dois médicos excêntricos, especializados em procriação medicamente assistida, Severino Antinori e Panayiotis Zavos, proclamaram estar a trilhar o mesmo caminho. Os seus esforços levaram a maioria dos governos a proibir a clonagem reprodutiva e as Nações Unidas a procurar a proibição global.

**Qual seria o aspecto de um clone humano?** Na ausência de uma avalanche repentina de provas apresentadas por raelianos, Zavos ou Antinori – e actualmente poucos cientistas contam já com isso –, parece ser seguro presumir que nunca nasceu nenhum clone humano. No entanto, esta proeza não é impossível e poderia passar-se em qualquer país que estivesse predisposto ou preparado para o fazer. A acontecer, qual seria então o seu aspecto?

**2001**

O Reino Unido proíbe a clonagem reprodutiva, mas autoriza a clonagem terapêutica

**2002**

Descoberta do embuste da clonagem do primeiro ser humano alegadamente feita pelos raelianos

Em primeiro lugar, há a probabilidade de ser um ente deformado, se não fosse um nado-morto. A clonagem de animais melhorou bastante desde o tempo em que foram precisos 277 óvulos para chegar à ovelha Dolly, mas as dificuldades técnicas continuam a ser imensas, especialmente no caso de primatas. O processo de transferência nuclear somática parece ocorrer de forma correcta apenas ocasionalmente e parece implicar que há uma elevada prevalência, em clones de todas as espécies, de doenças associadas ao *imprinting* genómico (descritas no Capítulo 29). Muitos clones nascem com tamanho anormal ou com problemas cardíacos ou pulmonares, e os que sobrevivem à infância morrem muitas vezes jovens – a própria Dolly teve de ser abatida aos seis anos, metade da longevidade usual de uma ovelha, porque desenvolveu problemas pulmonares, apesar de não ter ficado provado se estavam relacionados com a clonagem. Muitos clones apresentam ainda telómeros mais curtos – as estruturas nas extremidades dos cromossomas que os protegem de danos no ADN –, sintoma de envelhecimento precoce. Pensa-se que os clones humanos poderiam sofrer de todos estes problemas. O custo despendido em gravidezes que não chegam ao termo e em crianças mortas e deformadas explica porque quase todos os cientistas actualmente não consideram ética a clonagem reprodutiva.

Um clone humano partilharia todo o ADN nuclear do progenitor que lhe deu origem, o que, no entanto, não significa que seria uma fotocópia com aparência, capacidades e personalidade semelhantes. Embora a genética influencie claramente estas características, o facto é que as não determina como se estivessem previstas na planta de um projecto. Os gémeos verdadeiros partilham todo o ADN e, no entanto, apesar de serem mais parecidos do que os falsos gémeos, não são de modo algum exactamente a mesma coisa.

Os clones seriam, aliás, mais diferentes dos seus dadores que os gémeos verdadeiros são entre si, uma vez que não partilham o mesmo útero, nem um ambiente semelhante na infância, nem a mesma família e nem até o grupo de amigos. John Harris, filósofo em bioética, afirma: «Como sabemos que todas estas vivências afectam a estrutura cerebral, não significa nada dizer que um clone deveria ser determinado a assemelhar-se ao dador do seu genoma.» A ideia que muitos defendem de que a clonagem podia ser usada para ressuscitar Hitler, como acontece no filme *The Boys from Brazil* (*Os Comandos da Morte*), ou para substituir um filho morto, é um erro crasso de interpretação. Copiar os genes não é o mesmo que copiar um ser humano.

**A clonagem reprodutiva é um erro?** Apesar de não existir acordo generalizado quanto à ética, ou falta dela, da clonagem terapêutica, não é fácil encontrar alguém com princípios éticos que pense que a clonagem reprodutiva é aceitável nos nossos dias porque há demasiadas questões de segurança envolvidas. Mas considerações desse tipo dependem da tecnologia e poderão ser ultrapassadas de forma plausível, constituindo um desafio mental interessante. Se a investigação animal implicasse que a clonagem reprodutiva era segura, haveria certamente quem gostasse de recorrer a essa técnica, quiçá casais estéreis devido à não produção de espermatozóides. Seria intrinsecamente errado da parte deles querer fazê-lo?

## Transferência do ADN mitocondrial

Há uma forma de transferência nuclear que é subtilmente diferente da clonagem e que está actualmente a ser investigada para permitir que mulheres com doenças causadas por mitocôndrias defeituosas possam ter filhos saudáveis. As mitocôndrias são pequenas estruturas celulares situadas fora do núcleo, geradoras de energia, transmitidas pelo lado materno. Contêm alguns genes e as suas mutações podem provocar problemas nos rins, fígado e cérebro transmitidos pelas mães aos filhos.

Na tentativa de evitar que isso aconteça, um grupo de investigadores da Universidade de Newcastle, em Inglaterra, está a trabalhar na transferência do núcleo de um óvulo de uma mulher afectada para um óvulo doado que contém mitocôndrias saudáveis e cujo núcleo foi removido; esse óvulo seria depois fertilizado com espermatozóides do parceiro da doente. Esta técnica é ainda um pouco controversa, porque qualquer criança assim gerada teria ADN de três progenitores. O ADN nuclear viria da mãe e do pai, mas o ADN mitocondrial seria proveniente do dador do óvulo.

Apesar de instintivamente muitas pessoas ficarem horrorizadas com esta ideia, não é de todo certo que a resposta a esta pergunta seja negativa. A clonagem não é um processo natural, mas o mesmo acontece com a inseminação artificial, a fertilização *in vitro* e até mesmo toda a prática da medicina. Os clones partilhariam o ADN com outros indivíduos, mas o mesmo se passa com os gémeos verdadeiros, que não perdem, por isso, nem a individualidade própria nem a dignidade. Os clones teriam de enfrentar a discriminação e o estigma, mas o mesmo acontecia não há muito tempo às crianças que nasciam fora da constância do matrimónio.

A clonagem reprodutiva humana pode vir a provar-se impossível, ou pelo menos ser impossível tentar usá-la sem incorrer em riscos intoleráveis. Esta técnica não pode replicar seres humanos e nunca atrairá mais do que uma pequena minoria de pessoas. Outras alternativas de reprodução continuarão a ser menos dispendiosas e mais seguras. Nos dias que correm, a clonagem reprodutiva humana é o domínio por excelência de charlatães e de aventureiros sem escrúpulos, mas isso não significa que continue a sê-lo para sempre.

## a ideia resumida
### Os clones não são fotocópias

# 38 Terapia génica

**Len Seymour, Sociedade Britânica de Terapia Génica: «A terapia génica permite um avanço extraordinário, com potencial curativo para os doentes que necessitam de um transplante de medula óssea.»**

Ashanti DeSilva é uma aluna universitária norte-americana com pouco mais de vinte anos. No entanto, quando nasceu, em 1986, poucos previam que chegasse a frequentar o ensino secundário e muito menos ainda a universidade. Ashanti sofria de uma doença rara recessiva denominada imunodeficiência combinada grave (SCID), o que significa que o seu sistema imunitário não funcionava, deixando-a perigosamente exposta a todas as bactérias existentes.

As crianças com SCID vivem permanentemente à beira do precipício. Como não conseguem eliminar os patógenos, até uma infecção ligeira pode revelar-se fatal. Muitas destas crianças não sobrevivem à infância, e as que o conseguem têm de estar protegidas do mundo exterior dentro de uma «bolha» de plástico em ambiente esterilizado – daí que este problema seja referido com frequência pelo nome da síndrome do «rapaz bolha». Não podem frequentar a escola nem conviver com outras crianças, e poucos atingem a idade adulta se não fizerem um transplante da medula óssea de um dador imunocompatível.

Não se conseguiu encontrar nenhum dador imunocompatível para Ashanti, mas, em 1990, um grupo de investigadores dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA arranjou uma alternativa. A equipa chefiada por French Anderson recolheu alguns glóbulos brancos defeituosos do organismo da criança e infectou-os com um vírus modificado de modo a conter uma cópia saudável do gene defeituoso. Quando estes glóbulos brancos modificados foram reintroduzidos na corrente sanguínea de

## Cronologia

**1990**

French Anderson (1936- ) utiliza pela primeira vez a terapia génica com sucesso

**1999**

Morre Jesse Gelsinger (1981-1999) durante o ensaio clínico de terapia génica

Ashanti, a função imunitária melhorou 40%, permitindo-lhe frequentar a escola e ser vacinada – algo que não costuma ser possível em doentes com imunodeficiência. Ashanti foi o primeiro caso de sucesso da terapia génica.

**O vírus, esse nosso amigo** A terapia génica não curou Ashanti, uma vez que as células geneticamente modificadas só funcionaram durante alguns meses e, assim, ela teve de repetir este tratamento de forma regular. Por esse motivo, esta técnica inicialmente só era usada na impossibilidade de transplante da medula óssea. Em 2000, equipas do Hospital de Great Ormond Street, em Londres, e do Hospital Necker, em Paris, melhoraram esta técnica para corrigir a mutação SCID na medula óssea de crianças, oferecendo a possibilidade de cura. O sucesso inicial desta técnica criou a esperança de que poderia ser bem sucedida no tratamento desta e de outras doenças hereditárias.

Esta terapia funciona porque domina as propriedades agressivas de um dos inimigos microscópicos da Humanidade. Quando os vírus infectam as pessoas, reproduzem-se através da introdução do seu próprio material genético nas células, bloqueando o mecanismo de replicação e forçando-o a produzir mais vírus. Uma classe destes vírus, os retrovírus, incorporam-se no genoma humano com o auxílio de enzimas especializadas.

## Terapia génica das células germinativas

Até aos nossos dias, todas as terapias génicas experimentadas actuam nas células somáticas que compõem a maioria dos tecidos e órgãos do corpo humano. Pretendem corrigir defeitos genéticos num determinado doente, mas, como não alteram as células germinativas que produzem óvulos e espermatozóides, essas mutações podem ser transmitidas à geração seguinte.

Os avanços da tecnologia podem vir a permitir a criação de «terapias génicas das células germinativas» que modifiquem os genes de ambos os progenitores e sua descendência. No entanto, esta questão é controversa porque os seres humanos que ainda não nasceram não podem decidir relativamente a manipulações genéticas que poderiam vir a provocar consequências imprevisíveis. Todavia, os adeptos da terapia génica das células germinativas não compreendem a razão da controvérsia – pelo menos no que toca a doenças como o SCID ou a fibrose quística. Se é possível remover definitivamente um gene deletério de uma família, porque haveria de ser errado fazê-lo?

**2000**

Uma equipa anglo-francesa utiliza com sucesso uma nova técnica de terapia génica para tratamento de imunodeficiência combinada grave (SCID)

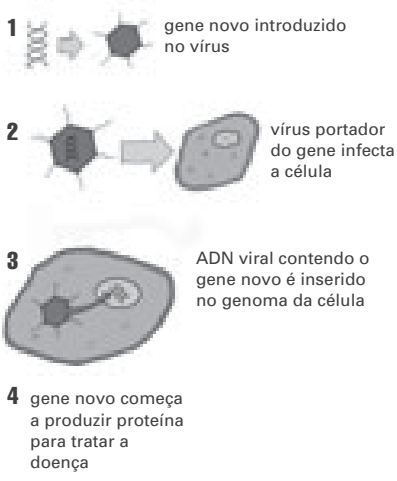
**2002**

Interrupção do ensaio clínico conduzido pela equipa anglo-francesa em virtude de vários doentes desenvolverem leucemia. Morte de um desses doentes

**2008**

Utilização bem sucedida da terapia génica para tratar amaurose congénita de Leber, causa genética de cegueira

**Terapia génica**


1
gene novo introduzido no vírus
2
vírus portador do gene infecta a célula
3
ADN viral contendo o gene novo é inserido no genoma da célula
4
gene novo começa a produzir proteína para tratar a doença

A medicina explora este talento viral e transforma estes patógenos em vectores que transportam ADN novo para as células. A deleção dos genes virulentos torna os vírus inócuos, sendo depois introduzida no seu código genético uma cópia normal do gene humano defeituoso que tem de ser substituído. Quando as células de determinado indivíduo são infectadas com este vírus modificado, adquirem o novo gene e deveriam começar a produzir proteína normal. O princípio é semelhante ao descarregamento de um *patch* para limpar os vírus do *software* de um computador que não está a funcionar correctamente.

Com alguns vectores virais o novo gene ficará activo apenas nas células infectadas: quando estas morrem, as suas sucessoras não expressam o carácter adicionado. É essa a razão por que Ashanti necessitou de repetir os tratamentos. Contudo, caso se utilize um retrovírus, o novo gene será inserido no genoma das células infectadas e transmitido aos seus descendentes, corrigindo-se assim definitivamente o defeito genético.

**Consequências não intencionais** Os vectores virais são fundamentais para os métodos existentes na terapia génica, mas são também a sua maior fragilidade. Esses métodos podem afectar o corpo humano de formas imprevisíveis, provocando efeitos secundários que restringem o uso dessa técnica. O ensaio clínico anglo-francês do SCID, que usou um retrovírus, pode ter corrigido esta imunodeficiência, mas este resultado teve um custo muito elevado, pois cinco das 25 crianças envolvidas no ensaio vieram a sofrer de leucemia.

Quando um retrovírus se insere no genoma das células hospedeiras, os médicos não conseguem controlar o local de entrada. Às vezes, afecta um oncogeno e provoca uma divisão celular incontrolável e cancro. Como cerca de 80% das crianças com leucemia recuperam, ao passo que a SCID se não for tratada é invariavelmente fatal, pode argumentar-se que vale a pena correr o risco. Mas isto está longe de ser ideal para uma técnica terapêutica proclamada como sendo o porta-estandarte da genética medicinal.

A leucemia não é a única consequência indesejável provocada pelos vectores virais. Em 1999, Jesse Gelsinger, na altura um jovem de 18 anos com uma doença hepática genética, participou num ensaio clínico com recurso à terapia génica. Jesse morreu em consequência de uma reacção imunitária maciça ao vector do adenovírus, simultaneamente uma tragédia pessoal e um grave revés na área da genética.

## Dopagem genética

É extremamente difícil detectar os atletas que recorrem a fármacos para melhorar o desempenho. A terapia génica pode dificultar ainda mais a detecção desses casos. Os cientistas já utilizaram a tecnologia para modificar os genes de ratos e macacos de forma a produzir quantidades maiores de proteínas que melhoram a força ou a resistência, como a eritropoietina (EPO). Esta «dopagem genética» dos atletas pode ser praticamente impossível de provar. Os atletas com quantidades excessivas de EPO no organismo podem dizer que a culpa é dos próprios genes. Seriam necessários testes genéticos sofisticados, que não estão ainda disponíveis, para provar dopagem.

Os adenovírus e os retrovírus estão actualmente a ser substituídos nos ensaios clínicos de terapia génica por um vector diferente, os vírus adeno-associados (VAA). Ao contrário dos retrovírus, os VAA inserem-se sempre no genoma no mesmo local seguro e, ao contrário dos adenovírus, não provocam geralmente doenças, tornando assim improváveis as reacções imunitárias excessivas. Um ensaio clínico baseado nesta abordagem melhorou a visão de quatro doentes que sofriam de amaurose congénita de Leber, forma de cegueira provocada por um único gene. Os vectores não-virais, como as proteínas sintéticas dedos de zinco, são outra opção que parece ser promissora.

No entanto, enquanto aumenta a probabilidade destes tipos de terapia génica serem cada vez mais seguros e talvez mais eficazes, os cientistas não se mostram tão entusiasmados com esta tecnologia como estiveram no passado, porque, apesar de ser muito promissora para algumas doenças ocasionadas por um único gene, não apresentou resultados positivos em muitas outras. Uma coisa é modificar os tecidos encapsulados como a medula óssea e as células retinais, mas outra muito diferente é corrigir defeitos genéticos com mais efeitos sistémicos como a mutação da fibrose quística.

Todavia, a maioria das doenças é devida a variantes genéticas múltiplas que, cada uma individualmente, contribuem para um aumento ligeiro de risco. A diabetes pode ser afectada por mais de vinte genes e não é prático alterá-los todos. A terapia génica tem o seu lugar na prática clínica, mas não é a panaceia para doenças hereditárias.

## a ideia resumida

**Podem corrigir-se mutações… às vezes**

# 39 Testes genéticos

**Kari Stefansson, da empresa *deCODEme*: «Um adulto responsável está no seu direito de querer saber qual a probabilidade de vir a desenvolver a doença de Alzheimer. Mas ninguém poderá forçá-lo a isso, se não for essa a sua vontade.»**

Na cidade inglesa de Cambridge existe uma ciclovia decorada com mais de 10 000 linhas, pintadas alternadamente com quatro cores diferentes, cujo padrão segue a sequência de um gene no cromossoma 13, identificado em 1995. Trata-se do gene BRCA2, cujo nome advém da doença que frequentemente provoca cancro da mama quando o gene é defeituoso.

Nos países desenvolvidos, uma em cada nove mulheres virá a ter cancro da mama. Contudo, até quatro quintos das mulheres com mutações no gene BRCA2 sofrerão dessa doença, existindo um risco semelhante em relação a defeitos noutro gene denominado BRCA1. Ambos os genes são supressores tumorais, impedindo geralmente que as células se tornem cancerígenas. As mulheres que têm a infelicidade de herdar genes mutados têm menos defesas, o que as torna mais vulneráveis a cancro da mama e dos ovários.

Existem milhares de mulheres que pertencem a famílias com uma longa história clínica de cancro da mama e que perderam mães, avós, irmãs e tias. A identificação dos genes BRCA permitiu que algumas delas descobrissem se o risco familiar também se lhes aplicava. No caso de haver uma mulher na família com uma mutação do gene BRCA, as restantes podem fazer um teste para ficar a saber se também herdaram essa mesma mutação. Se o resultado for negativo, ficarão mais descansadas e, se for positivo, podem tomar medidas para reduzir o risco de virem a sofrer da doença. A maioria

## Cronologia

**1993**
Identificação da mutação da doença de Huntington

**1995**
Identificação do gene BRCA2

## Casamenteiras e genética

A doença de Tay-Sachs é uma patologia mendeliana recessiva que causa danos neurológicos e morte, especialmente na infância. O alelo que a provoca é comum entre os judeus asquenazitas, possivelmente porque os portadores estão em parte protegidos contra a tuberculose, uma vantagem nos guetos em que os judeus foram forçados a viver.

Nas comunidades de judeus conservadores e ortodoxos, é comum haver casamentos de conveniência e muitas casamenteiras recorrem a testes genéticos na busca do parceiro ideal. Os jovens são submetidos a esses testes para descobrirem se são portadores do gene da doença de Tay-Sachs. Se forem portadores do alelo defeituoso, já não se casam, pois se o fizessem, os seus filhos teriam ¼ da probabilidade de contrair aquela doença.

faz mamografias regulares para detecção precoce de tumores e algumas mulheres optam mesmo por se submeterem a uma mastectomia.

**Dilemas da genética** A BRCA1 e BRCA2 são apenas duas das doenças genéticas que é possível testar hoje em dia. Os recém-nascidos, por exemplo, são submetidos a um teste uma semana após o nascimento para colher uma amostra de sangue, rastreada para se descobrir doenças hereditárias como a fenilcetonúria (PKU). No Reino Unido, anualmente, cerca de 250 bebés apresentam um resultado positivo e podem, assim, ser protegidos contra as lesões neurológicas provocadas por esta patologia.

Há outros testes fidedignos disponíveis para centenas de doenças causadas por genes únicos defeituosos. Com frequência, à semelhança do que acontece com a PKU e a hemofilia, os resultados dos testes possibilitam o tratamento atempado e adequado dos doentes. Até mesmo em relação a doenças incuráveis, como a fibrose quística ou a distrofia muscular de Duchenne, o diagnóstico genético permite aos médicos tratar a doença e aos pais prepararem-se para o futuro.

Porém, há testes genéticos mais problemáticos. O caso da doença de Huntington é paradigmático. Como é causada por uma mutação dominante, os indivíduos com um pai ou mãe com esta patologia têm 50% de hipóteses de ter herdado o gene mutado. Embora disponham de um teste genético altamente fiável, muitos dos indivíduos em risco recusam-se a fazê-lo, neles se incluindo Nancy Wexler, cientista que desenvolveu a investigação conducente

**2001**

Completa-se a primeira versão do Projecto de Sequenciação do Genoma Humano, ascendendo os custos a 4 mil milhões de dólares norte-americanos

**2007**

Lançamento dos testes de identificação de genótipos de venda livre pelas empresas deCODEme e 23andMe.

**2008**

A Appplied Biosystems faz a sequenciação do genoma de um indivíduo pela quantia de 60 000 dólares norte-americanos

ao teste (ver Capítulo 19). A doença de Huntington é fatal, aparece tardiamente e provoca um declínio cognitivo progressivo, não havendo cura para ela. O resultado positivo no teste equivale a uma sentença de morte e, assim, são muitos os que preferem não saber se sofrem da doença.

Um outro dilema levantado pelos testes genéticos está relacionado com a amniocentese, cujos resultados podem revelar se o feto sofre de alguma anomalia como a síndrome de Down. Se o resultado for positivo não há nada a fazer. O casal tem de decidir entre ter um filho deficiente ou interromper voluntariamente a gravidez.

**A venda livre de testes genéticos** Todos os testes genéticos acima descritos são do foro da prática clínica, ou seja, só são disponibilizados através de médicos e após aconselhamento adequado. O seu objectivo é rastrear mutações raras e importantes que provocam doenças ou que põem o indivíduo em risco. Contudo, a maioria das influências genéticas na área da saúde não envolve mutações raras, mas antes variações comuns que aumentam ou diminuem ligeiramente a probabilidade de se vir a sofrer de diabetes ou doença cardiovascular. Os testes para estas variações comuns constituem desafios novos porque cada vez mais são de venda livre.

Em 2007, foram fundadas duas empresas, a deCODEme e a 23andMe, que oferecem estes serviços ao grande público. Pela quantia de 1000 dólares norte-americanos, procede-se à recolha de ADN através da saliva, analisando um milhão de polimorfismos pontuais (SNP) – pontos em que o código genético varia de indivíduo para indivíduo. Os resultados são utilizados na avaliação do risco que o cliente corre em relação a mais de 20 doenças, bem como a outros aspectos da fisiologia herdada, como o padrão de calvície, nos homens.

Em teoria, estas informações seriam muito valiosas para a saúde, dando oportunidade ao cliente de mudar os hábitos alimentares ou estilo de vida para contrariar os riscos hereditários ou para assegurar a realização de rastreios periódicos. Mas estes testes genéticos também podem criar problemas. As variações analisadas não são como os genes BRCA, têm apenas um impacto reduzido no risco de doença e, além disso, os factores ambientais têm a sua importância. Só se conhecem alguns SNP que influenciam estas doenças e, como tal, os resultados são necessariamente incompletos.

Este facto significa que a identificação dos genótipos pelo grande público pode facilmente induzir em erro. Há o perigo de se provocar uma sensação de falsa segurança, levando a uma atitude displicente em relação à saúde. Os SNP que sugerem um risco baixo de contrair cancro do pulmão poderão levar os seus portadores a não se sentirem pressionados a deixar de fumar. De igual modo, resultados que à partida são assustadores podem causar ansiedade em excesso, especialmente no caso de se recorrer a serviços através da Internet, que não oferecem aconselhamento e acompanhamento médico. Se um indivíduo for portador de um alelo como o gene ApoE e4, que aumenta seis vezes o risco de vir a sofrer da doença de Alzheimer, será que a

melhor maneira de o descobrir é pela Internet? Quando o genoma individual de James Watson foi sequenciado (ver caixa), ele pediu especificamente que não lhe revelassem os resultados.

No entanto, os testes genéticos de venda livre irão tornar-se mais comuns, à medida que fiquem mais baratos. A sequenciação do genoma humano completo ascendeu a 4 mil milhões de dólares norte-americanos, mas sequenciar o genoma de um indivíduo já se faz por menos de cem mil dólares. A maioria dos cientistas é de opinião que, dentro de cinco anos, o preço baixará para mil dólares, abrindo a porta a possibilidades médicas empolgantes mas, ao mesmo tempo, será extremamente difícil interpretar muitas das pistas que irão ser descobertas.

**"Este teste pode causar preocupações desnecessárias sobre eventuais riscos para a saúde ou provocar uma sensação falsa de segurança."**

**Joanna Owens, *Cancer Research UK* (instituição de beneficência dedicada à investigação do cancro)**

## genómica individual

Quando o genoma humano foi sequenciado pela primeira vez, os resultados publicados consistiam em médias compostas pelos dados de vários indivíduos. A tecnologia tornou menos dispendiosa a sequenciação dos genomas individuais de Craig Venter e James Watson. O genoma de Venter, publicado em 2007, custou 10 milhões de dólares norte-americanos, e o de Watson, publicado em 2008, 1 milhão de dólares. Os preços continuam a descer – em 2008, a Applied Biosystems mapeou o genoma de um nigeriano anónimo por 60 000 dólares.

A X Prize Foundation, que já organizou um concurso para lançar o primeiro voo espacial privado, instituiu agora um prémio no campo da genómica com o objectivo de fomentar desenvolvimentos tecnológicos futuros. O prémio de 10 milhões de dólares norte-americanos será atribuído à primeira equipa que conseguir sequenciar 100 genomas humanos anónimos no prazo de 10 dias não excedendo 10 000 dólares por unidade.

## a ideia resumida

O ADN pode funcionar como aviso ou ser enganoso

# 40 Medicamentos feitos à medida

**Paul Martin, Universidade de Nottingham: «Não há incentivos comerciais para que as grandes empresas farmacêuticas subsidiem a investigação de testes que, em última análise, façam diminuir o número de pessoas que tomam medicamentos.»**

Em 2001, Francis Collins, chefe do consórcio público da sequenciação, tornou conhecida a sua visão quanto ao futuro genético da Humanidade. De acordo com as suas previsões, até 2010 a ciência iria compreender o contributo dos genes para uma dúzia de doenças comuns, como a diabetes e as doenças cardíacas, abrindo o caminho às terapêuticas de prevenção. Mais uma década de investigação na área da medicina significará que estas doenças poderiam ser tratadas com «fármacos feitos à medida», criados a partir de novos conhecimentos genéticos e receitados em conformidade com os genótipos dos doentes. Avançando o calendário até 2030, previu que, no mundo desenvolvido, a medicina na área de genómica prolongará a esperança média de vida até aos 90 anos.

Este tipo de futurologia pode parecer exagerada, mas já se estão a concretizar as primeiras previsões. Tal como vimos nos Capítulos 20 e 21, a genética previu a concepção de tratamentos para doenças tão diversas como a SIDA, a gripe e o cancro. O *Herceptin*, que actua apenas para cancros da mama com um perfil genético determinado, salvou muitas vidas. Os testes genéticos começam a permitir a previsão do risco de desenvolver certas doenças. Até ao momento presente, o calendário de Collins está correcto.

## Cronologia

**1960**

Identificação do cromossoma Filadélfia como causa comum de leucemia mielóide crónica (LCM)

**Década de 1990**

Desenvolvimento do Glivec para tratamento da LCM positiva para o cromossoma Filadélfia

**Medicamentos feitos à medida** Um dos próximos avanços pode bem ser os medicamentos feitos à medida, também denominado farmacogenómica, em que os fármacos são feitos à medida dos genes do doente. Actualmente, a maioria dos fármacos é administrada a todos os doentes da mesma maneira, podendo surtir efeito, ou não. Os medicamentos são testados em doentes escolhidos aleatoriamente e têm de provar que são seguros e eficazes em grande número de indivíduos, antes de poderem ser comercializados.

As empresas farmacêuticas esperam vir a descobrir medicamentos que sejam grandes sucessos comerciais, vendidos a milhões de doentes. Exemplos paradigmáticos são as estatinas para o colesterol elevado e os inibidores selectivos da recaptação da serotonina (SSRI), classe de anti-depressivos que inclui o *Prozac*. Cada empresa farmacêutica disponibiliza, em geral, uma versão ligeiramente diferente e médicos e doentes vão muitas vezes percorrendo as versões diferentes por tentativa e erro antes de chegar ao que parece ser mais eficaz.

A farmacogenómica promete mudar tudo isto. O metabolismo dos diferentes medicamentos é influenciado por factores genéticos e, à medida que os conhecimentos sobre eles se aprofundam, deveria ser possível começar a fazer a prescrição em conformidade com esses dados. Os resultados de testes irão prever a melhor reacção que determinados doentes vão ter a certos fármacos. A genética poderá também indicar a necessidade de prescrever uma dose mais ou menos elevada. A elaboração destes perfis deveria transformar a medicina numa ciência mais segura, informando os médicos quantos aos fármacos a evitar porque o ADN de um indivíduo o põe em risco de sofrer uma reacção adversa.

## Glivec

A leucemia mielóide crónica (LMC) é um cancro hematológico provocado pelo crescimento descontrolado de certos glóbulos brancos. Muitas vezes surge por causa de um tipo de mutação genética denominada translocação, em que porções dos cromossomas 9 e 22 se unem para criar uma estrutura anómala denominada cromossoma Filadélfia. Este cromossoma produz uma proteína mutante que faz com que as células se tornem cancerosas. A partir de 2002, ocorreu uma revolução no tratamento de LMC, graças a um fármaco chamado *Gleevec* nos Estados Unidos e *Glivec* na Europa, nos casos em que a doença é provocada pelo cromossoma Filadélfia. Este fármaco bloqueia a actividade da proteína mutante de modo a regular a produção descontrolada de glóbulos brancos, sendo um dos primeiros sucessos da farmacogenómica.

**1998**
Lançamento do *Herceptin*

**2001**
Conclusão da primeira versão do genoma humano

**2007**
O Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido disponibiliza o *Herceptin* para determinados doentes

Uma outra abordagem será a de estreitar as categorias de diagnóstico para que deixe de se considerar que os doentes têm diabetes tipo II ou cancro do cólon, mas sim subtipos dessas doenças, influenciados por determinados genes. É pouco provável que cada caso de diabetes tenha no seu cerne a mesma via molecular. Podem existir várias combinações de genes que afectam a doença, funcionando cada um de maneira diferente e requerendo estratégias terapêuticas diversas. Os testes genéticos deviam ajudar os médicos a seleccionar a ferramenta adequada a cada caso.

Este aspecto seria especialmente útil em casos em que o tratamento é difícil, como o autismo e a esquizofrenia. Ambas as doenças são influenciadas por um enorme leque de variações genéticas cujos sintomas não raras vezes diferem de caso para caso e podem até não ser a única disfunção de determinado indivíduo. Se a genética conseguir ajudar a refinar o diagnóstico, melhores serão as estratégias terapêuticas a adoptar.

**Novo modelo económico** A farmacogenómica oferece, assim, enormes possibilidades aos doentes e promete medicamentos que seguramente lhes vão ser benéficos. Mas ao mesmo tempo preocupa a indústria farmacêutica pois questiona o seu modelo económico tradicional. Se a próxima geração de fármacos vai ser dirigida a nichos dentro da genética, não será possível comercializá-los em grandes quantidades, como acontece com as estatinas e os SSRI. No entanto, existem custos fixos para o desenvolvimento de fármacos, tendo esse facto levado muitos observadores a concluir que os medicamentos feitos à medida vão ser muito dispendiosos, como é o caso do *Herceptin*. Com o custo anual de 20 000 libras inglesas por

## A nutrigenómica

Os nossos perfis genéticos podem afectar a reacção aos alimentos: por exemplo, indivíduos com a mutação da fenilcetonúria têm de seguir uma dieta especial para evitar lesões cerebrais. Existe grande probabilidade das variações genéticas comuns influenciarem as nossas necessidades nutritivas, tendo este facto levado empresas a oferecerem serviços «nutrigenómicos» que incluem dietas feitas geneticamente à medida de cada pessoa.

A nutrigenómica pode vir a ter futuro, mas as relações entre a genética e a nutrição continuam a não ser bem entendidas e a maioria dos cientistas pensa que ainda não oferece um bom retorno para o investimento dispendido. Alguns críticos afirmam que os serviços existentes na actualidade são autênticos «horóscopos da saúde», analogia que não está longe da verdade. A nutrigenómica oferece conselhos banais, que não são perigosos, mas que se aplicam a toda a gente. Conselhos como maior ingestão de vegetais e menor de gordura são certamente sensatos para todos e não apenas para os que têm problemas genéticos.

doente, o Serviço Nacional de Saúde britânico recusou inicialmente assumir esse pagamento, só mudando de atitude perante a pressão governamental, dos tribunais e uma campanha de sensibilização levada a cabo pelos meios de comunicação.

O *Herceptin* travou a primeira escaramuça daquilo que pode vir a ser uma batalha renhida. Simultaneamente, apontou para um novo modelo económico na descoberta de fármacos que sugere serem exagerados alguns dos receios quanto ao custo da farmacogenómica. Se um medicamento como o *Herceptin* se destina a indivíduos com um perfil genético específico, então poderá ser testado apenas nesses doentes, diminuindo assim o risco de ensaios clínicos dispendiosos com resultados negativos, traduzindo-se em custos elevados para a investigação farmacêutica.

**«Os fármacos prescritos em 2020 serão na sua maioria baseados no conhecimento do genoma e os medicamentos de hoje irão parar ao caixote do lixo.»**

**Francis Collins**

Além disso, é fácil a comercialização dos fármacos altamente eficazes em certos doentes. Os médicos sabem que o *Herceptin* é a melhor opção para mulheres com cancro da mama HER-2 positivo (HER-2+) e que o *Glivec* é melhor para a leucemia mielóide crónica (LMC), não sendo necessário fazer publicidade aos seus benefícios e diminuindo assim substancialmente os custos registados nos balanços financeiros das grandes empresas farmacêuticas.

A prescrição «à medida» tem além disso a potencialidade de «salvar» fármacos cujo desempenho é menos bom em grandes grupos mas que funciona bem a nível individual. Muitos medicamentos são postos de lado porque não conseguem passar nos ensaios clínicos ou têm resultados adversos numa minoria de doentes. Se for possível identificar grupos em que determinados medicamentos são seguros e eficazes, poder-se-á recuperar algum do investimento feito. Os serviços nacionais de saúde e a indústria seguradora irão poupar dinheiro por não terem de pagar a prescrição de fármacos de grande espectro sem qualquer utilidade para muitos doentes.

O advento da farmacogenómica vai com toda a probabilidade precisar que tanto os médicos como as companhias farmacêuticas mudem a forma de actuar, mas isso não significa necessariamente que os custos dos medicamentos subam de forma inexorável.

## a ideia resumida

**Os fármacos podem ser feitos à medida dos genes**

# 41 Bebés à medida

**Francis Collins, Instituto Nacional do Genoma Humano: «Casais abastados que querem ter um músico virtuoso como filho podem ficar desapontados ao descobrir que ele se transformou num adolescente sorumbático que fuma marijuana e quase não lhes fala.»**

Debbie Edwards pensava que nunca iria ter filhos. O sobrinho herdaria uma doença genética, a adrenoleucodistrofia, e ela própria descobrira, por meio de um teste, que era portadora dessa mutação num dos cromossomas X. Por ser mulher, Debbie tinha um segundo cromossoma X com uma cópia do gene em perfeitas condições e gozava de boa saúde. Porém, quaisquer filhos que viesse a conceber teriam 50% de probabilidade de desenvolver danos neurológicos progressivos e morrer jovens. Por estas razões, Debbie tomou a decisão difícil de não ter filhos.

Contudo, a 15 de Julho de 1990, Debbie Edwards deu à luz duas gémeas. Debbie não tinha mudado de ideia quanto aos riscos da adrenoleucodistrofia, mas acontece que a ciência descobrira um modo de a evitar. Graças ao desenvolvimento da técnica de identificação de embriões.

A equipa do Hospital de Hammersmith, liderada por Alan Handyside e Robert Winston, criou embriões através de fertilização *in vitro* (FIV), desenvolvendo-os em meio de cultura até terem 8 células, altura em que uma das células foi removida de cada embrião para análise dos cromossomas sexuais de forma a determinar os que eram femininos e os que eram masculinos. Como a adrenoleucodistrofia está ligada ao cromossoma X e afecta apenas indivíduos do sexo masculino, só se implantaram

## Cronologia

**1978**

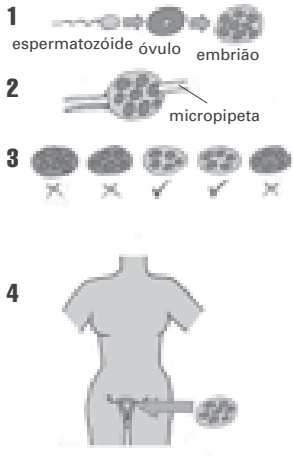
Nascimento de Louise Brown, o primeiro bebé-proveta do mundo criado através da fertilização *in vitro* (FIV)

embriões do sexo feminino no útero de Debbie Edwards.

Esta técnica é conhecida como Diagnóstico Genético Pré-Implantação (DGPI). Natalie e Danielle Edwards foram os primeiros *designer babies*, isto é, bebés à medida, assim designados, erradamente, pelos meios de comunicação social.

**A revolução do DGPI** Na verdade, os bebés DGPI não são feitos à medida, pois o seu ADN não é alterado, mas a expressão tornou-se popular porque este método dá aos pais a possibilidade de fazer algo nunca antes realizado. Permite-lhes escolher o filho que vão ter com base nas qualidades genéticas que este apresenta, um pouco à maneira do que acontece quando um cliente vai comprar roupa criada por um estilista.

**Diagnóstico Genético Pré-Implantação (DGPI)**




Embriões criados através de FIV

Célula removida do embrião com oito células para análise genética

Selecção de embriões sem defeitos genéticos para serem implantados no útero

Embrião saudável transferido para útero

## Diagnóstico Genético Pré-Implantação (DGPI)

A técnica de biopsia de embriões pode igualmente aplicar-se nos tratamentos de fertilidade para verificar a qualidade genética dos embriões e, assim, aumentar as hipóteses de uma gravidez bem sucedida. A maioria dos embriões com cromossomas excedentários ou deficitários resulta em aborto espontâneo. Através do DGPI, pode proceder-se à contagem dos cromossomas de modo a que só os geneticamente normais sejam transferidos para o útero.

No Reino Unido, existem oito centros autorizados a realizar este tipo de diagnóstico genético de pré-implantação em mulheres com história clínica de aborto espontâneo ou com tratamento de FIV mal sucedido. No entanto, a eficácia do método não reúne consenso. Um estudo neerlandês, realizado em 2007, sugeriu que o DGPI pode reduzir a taxa de sucesso de FIV, provavelmente devido às lesões que a biopsia possa causar no embrião. Os defensores do método, porém, argumentam que o estudo em questão enferma de problemas metodológicos e sustentam que o DGPI, quando realizado correctamente, traz vantagens claras para algumas mulheres.

**1990**

Desenvolvimento do Diagnóstico Genético Pré-Implantação (DGPI), no Hospital de Hammersmith, em Londres. Nascimento das gémeas Natalie e Danielle Edwards

**2002**

Nascimento de Adam Nash, a primeira criança concebida como «irmão dador»

Este método de diagnóstico pré-natal oferece a oportunidade de terem filhos saudáveis a casais com elevado risco de transmissão de uma doença hereditária grave. No início, o DGPI só conseguia detectar doenças ligadas ao cromossoma X, como a hemofilia ou a distrofia muscular de Duchenne, dado que o teste permitia determinar o sexo do embrião. Mas em breve se tornou possível identificar patologias autossómicas como a fibrose quística ou a doença de Huntington. Actualmente, é possível detectar mais de 200 doenças e vários milhares de bebés vieram ao mundo graças a esta técnica.

O DGPI gera muita controvérsia a nível ético. As pessoas que se opõem à destruição de embriões consideram este método imoral porque os embriões com mutações genéticas são destruídos ou doados para investigação médica. A aplicação do DGPI a genes como o BRCA1 é polémica. É sabido que as mutações neste gene aumentam substancialmente o risco de cancro da mama mas nem sempre o provocam. Além disso, as mulheres que herdam estes genes mutados podem optar por recorrer a uma cirurgia profiláctica, se bem que mutiladora. Os detractores do DGPI entendem que a selecção de embriões constitui uma forma de eugenia que erradica a doença através da eliminação do seu portador.

O DGPI representa igualmente uma oportunidade de vida para crianças com leucemia e anemia que necessitam de um transplante de células de um dador imunocompatível. Se esse dador não for encontrado, os pais podem tentar ter outro filho, socorrendo-se do DGPI para seleccionar os embriões imunocompatíveis. Em 2002, uma jovem norte-americana, Molly Nash, com anemia Fanconi, foi o primeiro caso bem sucedido de uma doente tratada com tecido de um «irmão dador», através da implantação de células estaminais obtidas a partir do sangue do cordão umbilical do irmão recém-nascido, Adam, cujas células tinham sido sujeitas ao DGPI.

Este uso do DGPI levanta outra questão. A biopsia envolve algum risco para o embrião, podendo ser considerado errado

## Cromossomas artificiais

O DGPI só permite seleccionar embriões com perfis genéticos herdados dos pais, mas os verdadeiros bebés por medida poderão tornar-se realidade um dia recorrendo à engenharia genética avançada. Se tal se concretizar, poderia optar-se pelo uso de cromossomas sintéticos criados de modo a conterem genes benéficos inseridos posteriormente em células da primeira fase do desenvolvimento embrionário.

Esta abordagem, provavelmente ainda a décadas de ser viável, traria duas vantagens. Por um lado, não interromperia a sequência genética dos cromossomas existentes, reduzindo o risco de se introduzir um erro causador de uma doença como o cancro. Por outro, segundo o biofísico Gregory Stock, possibilitaria a activação posterior dos cromossomas artificiais. As crianças que recebessem este tipo de cromossomas poderiam optar por activar essas modificações genéticas na vida adulta.

expô-lo dessa maneira sem benefícios directos próprios. De início, o observatório de embriologia do Reino Unido determinou que os tecidos dos «irmãos salvadores» só poderiam ser analisados se já estivessem a ser testados em relação a alguma doença. Posteriormente, o observatório voltou atrás na sua decisão porque se provou que esta técnica era segura.

**Argumento da rampa escorregadia** Outra objecção ao DGPI é a seguinte: autorizar este tipo de aplicações, argumenta-se, equivale a colocar a sociedade numa rampa escorregadia, pois abre caminho para a selecção de embriões por causa da inteligência, estatura ou parâmetros de beleza. Há o perigo das crianças serem encaradas como bens de consumo, pelo menos por quem tem recursos financeiros para recorrer a esta técnica.

**«Encontramo-nos numa rampa escorregadia e temos de decidir se vamos usar esquis ou crampons?»**

**John Harris, Professor de Bioética, Universidade de Manchester, Inglaterra**

Está nas mão da sociedade, porém, determinar a autorização ou proibição do DGPI consoante os fins a que se destina. O Reino Unido, por exemplo, autoriza o recurso a este método na prevenção de doença, mas proíbe-o para a selecção do sexo do bebé, por razões sociais ou para seleccionar deliberadamente crianças portadoras de deficiência.

Por sua vez, a ciência estabelece fronteiras bem delimitadas quanto ao potencial distópico desta técnica. Em primeiro lugar, o DGPI implica sempre FIV, não se aplicando, portanto, a indivíduos naturalmente férteis. Em segundo lugar, há a questão de limitar aquilo que se procura. Traços tão almejados por pais mais ambiciosos, como a inteligência ou dotes atléticos, são governados por dezenas de genes que interagem de modo complexo, mas também por factores ambientais. É praticamente impossível seleccioná-los a todos ou garantir o resultado desejado. Em terceiro lugar, há que ter em conta a matéria-prima. Os embriologistas só conseguem trabalhar com base no que a natureza lhes oferece, ou seja, com os genes dos progenitores. Não serve de nada encomendar um bebé à medida com a inteligência de Stephen Hawking e a figura de Kate Moss se o pai e a mãe não tiverem essas características.

O DGPI é uma excelente ferramenta para prevenção de doenças genéticas, transmitidas de geração em geração, infligindo infelicidade e sofrimento a famílias inteiras. Mas é completamente desadequado à produção em massa de bebés à medida.

## a ideia resumida

**Selecção de embriões e bebés à medida são duas realidades distintas**

# 42 Admiráveis mundos novos

**Francis Fukuyama: «Aquilo que, em última análise, se questiona com a biotecnologia é... a própria fundamentação do sentido moral dos seres humanos.»**

Em 1932, Aldous Huxley publicou um livro que viria a tornar-se num modelo das ideias distópicas sobre o futuro. Em *Admirável Mundo Novo*, a sociedade estava dividida em cinco castas, desde os Alfa, a casta dominante, até aos subservientes Ípsilons. Cada pessoa era criada num útero artificial, uma espécie de «incubadora» e, mais tarde, ensinada a aceitar o seu lugar na sociedade. As castas mais baixas eram mantidas satisfeitas por meio de sexo promíscuo e uma droga alucinogénica chamada soma. O conforto e a ordem tinham erradicado a ambição e a arte, o amor e a família, a individualidade e a curiosidade intelectual, e até mesmo o livre arbítrio.

Esta visão não se baseava nos potenciais malefícios da genética. Aldous Huxley escreveu este livro duas décadas antes da descoberta da dupla hélice, enfatizando os horrores de condicionalismos sociais extremos e não tanto a eugenia. Tal como sublinhou o comentador na área da ciência Matt Ridley, o mundo de Huxley não «era um inferno genético, mas sim ambiental». Mesmo assim, os temas abordados por Huxley são referidos inúmeras vezes por aqueles que receiam que os progressos da genética possam ameaçar aspectos altamente valorizados da condição humana. A clonagem, a engenharia genética e os testes de ADN são acusados com alguma frequência de fazerem avançar a sociedade para um mundo novo em que se perde a liberdade de corpo e espírito.

## Cronologia

**1932**
Aldous Huxley (1894-1963) publica *Admirável Mundo Novo*

**1997**
Lançamento do filme *Gattaca*

O melhor exemplo disso talvez seja o filme *Gattaca*, de 1997, cujo título provém das quatro letras do código genético. As classes privilegiadas recorrem à identificação de embriões para ter um filho «válido», da melhor qualidade genética possível, monopolizando a sociedade à custa dos «in-válidos», subclasse genética. O escritor Kazuo Ishiguro explorou um tema ligeiramente diferente no seu livro publicado em 2005 *Nunca me Deixes*, em que órgãos de crianças clonadas são colhidos à medida que é necessário para prolongar as vidas dos indivíduos a partir dos quais a clonagem foi feita.

**O futuro pós-humano** A noção de que a biotecnologia ameaça os valores humanos não se restringe ao mundo da ficção. Também a ele recorrem os filósofos que pretendem limitar o uso da genética. Assumindo uma posição conservadora, Francis Fukuyama, da Universidade de Johns Hopkins, nos Estados Unidos, cunhou a ideia de «futuro pós-humano» em que a manipulação do ADN poderia interferir com sistemas morais e éticos refinados que se baseiam numa natureza humana universal e evoluída.

Mesmo as aplicações bem-intencionadas da tecnologia genética para o tratamento ou prevenção da doença ou sofrimento, segundo Fukuyama, poderiam minar a ideia de que somos todos iguais, um dos princípios fundadores da democracia liberal. Os argumentos por ele usados encontram eco em defensores da bioética como Leon Kass, que considera a clonagem e a engenharia das células germinativas como um ataque à dignidade que distingue os seres humanos dos outros animais.

Personalidades conotadas politicamente com a esquerda, como o filósofo Jürgen Habermas e o ambientalista Jeremy Rifkin, partilham o receio de que a biotecnologia ameace a «ética da espécie», que nos faz sentir respeito pelas vidas, intenções e aspirações dos outros seres humanos. Bill McKibben, no livro publicado em 2003 com o título *Basta: Continuar Humano na Era da Engenharia Genética*, propõe que os avanços tecnológicos proporcionados pela engenharia genética quebram o elo de ligação entre as pessoas e o respectivo passado, questionando qual o significado de ser humano. McKibben mostra-se especialmente crítico sobre a engenharia genética das células germinativas que, segundo ele, irá levar as crianças a questionar se as suas proezas e aspirações serão de facto suas ou, pelo contrário, o resultado de impulsos genéticos implantados pelos seus progenitores.

Uma preocupação comum é a de que o acesso às tecnologias genéticas irá ser mais fácil para indivíduos com maiores recursos económicos, criando uma linha divisória de ADN tipo *Gattaca*. Os ricos poderão facilmente melhorar os próprios genomas, e os dos seus filhos, com o

**2001**
Completa-se a primeira versão do genoma humano

**2002**
Francis Fukuyama publica *Our Posthuman Future* (*O Nosso Futuro Pós-Humano*)

**2005**
Kazuo Ishiguro publica *Nunca me Deixes*

## Imortalidade?

Alguns transhumanistas, como o britânico Aubrey de Grey, crêem que biotecnologias podem vir a acabar com o envelhecimento. As células estaminais e a manipulação genética permitirão substituir partes do corpo à medida que ficam gastas pelo uso. Afirma ainda que até mesmo a morte constitui um desafio de engenharia à espera de resolução.

No entanto, a maioria dos biólogos mais conceituados mostra-se céptica em relação a este assunto, principalmente porque a eliminação do envelhecimento teria de enfrentar a selecção natural. Uma vez passada a idade reprodutora, as pressões evolutivas que promovem a saúde já não fazem sentido. O tipo de erros genéticos que contribuem para o aparecimento do cancro ou doenças cardíacas em idades avançadas não foram eliminados do banco de genes porque os seus efeitos deletérios só surgem depois de terem sido transmitidos. O ser humano não foi feito para viver para sempre.

Uma longevidade prolongada poderia também ter consequências nefastas, sendo a mais óbvia o excesso de população. Richard Dawkins afirmou que a longevidade prolongada mudaria as atitudes dos seres humanos relativamente à assunção de riscos. Mesmo que se possa impedir o ser humano de morrer de velhice e doença, manter-se-á a vulnerabilidade aos acidentes. Assumir riscos fará todo o sentido se a esperança de vida se prolongar até aos 80 anos, mas se aumentar para os 800 anos, até um gesto simples como atravessar a rua pode parecer um risco que é inaceitável correr.

intuito de prolongar a vida e perpetuar as vantagens sociais que já possuem. Os pobres ficarão para trás, estando assim criadas condições para um amargo conflito entre ricos e pobres do ponto de vista genético. Ainda, muitos indivíduos portadores de deficiências pensam que esta tecnologia os marginaliza como cidadãos, cuja própria existência é posta em causa.

**O transhumanismo** Os defensores da biotecnologia humana contra-argumentam com três simples perguntas: Por que não usar a tecnologia genética? Esta preocupação justifica-se? Pode parar-se o progresso?

Quanto à primeira pergunta, figuras públicas como os filósofos John Harris e Julian Savulescu, e autores como Ronald Bailey e Gregory Stock, assumem uma atitude mais liberal. Se as aplicações terapêuticas das células estaminais, técnicas de rastreio e até a engenharia genética são suficientemente seguras e não provocam danos a terceiros, não existe nenhuma razão válida para não se recorrer a elas. A maioria dos indivíduos

recebe de braços abertos medicamentos que melhoram a duração e qualidade das suas vidas e dos seus familiares; não faz sentido, por isso, que as técnicas que envolvem o ADN ou a reprodução sejam excepção. O recurso a elas deveria ser opção individual, não da sociedade.

Muitos biólogos e estudiosos da ética responderiam negativamente à segunda pergunta, por duas razões diversas. Um dos grupos, às vezes denominado de transhumanistas, argumenta que não se devem temer, mas exaltar, as tecnologias genéticas. Se a ciência minora o sofrimento e ajuda a alcançar melhores resultados, não deveremos encarar isso como algo de positivo? John Harris vai ao ponto de sugerir que não só é moralmente justificável, como obrigatório, lutar contra a doença e a deficiência, melhorando mentes e corpos humanos.

**“Considerando a maneira como as pessoas valorizam a vida, é imperioso protegê-las da morte prematura ou dar-lhes uma esperança de vida mais longa e saudável.”**

**John Harris**

Outros sublinham que muitas das preocupações assentam num entendimento enviesado da genética, atribuindo peso excessivo ao determinismo. O ADN é certamente importante para a natureza humana, mas não a determina como acontece com a sequência de aminoácido de insulina. Tal como se viu no Capítulo 17, tanto os genes como o ambiente são relevantes para a condição humana. É impossível reduzir as identidades individuais, ou a das nossas espécies, a este ou aquele gene. De acordo com a afirmação de Kenan Malik, comentador britânico na área da ciência, numa revisão da obra de Fukuyama, a singularidade da Humanidade assenta na capacidade de sermos agentes conscientes. A técnica não irá muito provavelmente modificar essa característica.

Finalmente, em relação à terceira pergunta, os transhumanistas referem as lições dadas pela História. As novas tecnologias só muito raramente são postas de lado e, quando isso acontece, nunca por muito tempo. Se existe uma técnica genética que dá esperança de uma vida melhor, quer seja através do tratamento de doenças ou no melhoramento de competências, haverá sempre alguém a querer usá-la, chegando alguns mesmo a concretizar essa intenção. Seria melhor então legislar esta matéria do que tentar implementar proibições impossíveis de fazer cumprir. O verdadeiro desafio reside em garantir acesso seguro e justo a estas tecnologias empolgantes e não em tentar encontrar maneiras de as coarctar.

## a ideia resumida

**A genética é simultaneamente uma oportunidade e uma ameaça**

# 43 Genes e seguradoras

**Søren Holm: «Aceitar que a lei confere às companhias de seguros o direito a obter informações sobre a saúde dos segurados para prever riscos no âmbito de seguros de vida e de saúde implica aceitar também que esse direito se estenda à informação genética, não existindo razão para tratar de modo diferente os dados genéticos.»**

Quando a SIDA surgiu pela primeira vez nos Estados Unidos, muitos homens homossexuais duvidavam da utilidade do teste da SIDA. Como não havia um tratamento eficaz, muitos simplesmente preferiam não saber se estavam infectados, mas para outros era uma questão de ordem prática, pois o resultado positivo seria não só estigmatizante como impediria a celebração de seguros de vida ou de saúde.

Receios semelhantes atrasam hoje em dia o desenvolvimento de cuidados de saúde na área da genética. Os testes de ADN, que avaliam o risco de se contrair determinadas doenças, são muito importantes para a medicina preventiva, mas o acesso a essa informação pode suscitar apreensão. Nas mãos de companhias seguradoras, esses dados poderiam servir de argumento para negar a celebração de um seguro de vida, obrigatório na hipoteca de uma casa, ou de seguros de saúde.

**A ameaça genética** Os seguros funcionam com base em riscos agregados. Através do pagamento de prémios, os tomadores do seguro, no seu todo, constituem um fundo que servirá para indemnizar quem tiver a infelicidade de adoecer ou os beneficiários de quem morrer na flor da idade. Há clientes que recebem o capital seguro e há outros que nunca

## Cronologia

**1993**

Identificação da mutação da doença de Huntington

chegam a recebê-lo. O objectivo das companhias seguradoras é o de angariar o maior número possível de clientes que não usufruirão do capital seguro e manter um mínimo de clientes considerados de alto risco. Nesse sentido, os actuários calculam os riscos de potenciais clientes antes de determinar o prémio do seguro com base em informações tão variadas como o sexo, hábitos tabágicos, profissão e local de residência.

Este sistema funciona, em parte, porque nenhum dos interessados sabe ao certo o que se vai passar no futuro, mas esse equilíbrio ficaria ameaçado com informações fornecidas pela genética. Se as seguradoras tivessem acesso aos resultados de testes de ADN, poderiam fazer uso desses dados para cobrar prémios exageradamente elevados ou até para recusar segurar quem apresentasse um genoma de alto risco.

No entender de John Sulston, pioneiro do Projecto de Sequenciação do Genoma Humano, essa situação seria muito injusta e revelaria falta de ética. As decisões dos actuários baseiam-se presentemente em factores que os potenciais segurados podem de algum modo controlar, como o local de residência ou os hábitos tabágicos. No entanto, ninguém tem influência sobre os genes que herda dos progenitores. O acesso das seguradoras a estes dados abriria a porta à recusa de celebração de um seguro por razões não imputáveis aos tomadores. Funcionaria igualmente como um factor dissuasor da decisão de fazer testes genéticos benéficos para a saúde, como no caso do VIH, ou de participar em estudos genéticos.

Além disso, a informação genética raramente é de cariz determinista. A maioria das patologias não é como a doença de Huntington, cujas mutações causam invariavelmente danos na saúde, provocando a morte. O papel desempenhado pelos genes no aparecimento de doença é muitas vezes mal compreendido e as pistas fornecidas pelos testes genéticos são frequentemente pouco rigorosas, já para não mencionar a injustiça de forçar revelações indesejadas.

A opinião pública é sensível a estes argumentos. No Reino Unido, as companhias seguradoras estabeleceram voluntariamente uma moratória, adiando o acesso a dados genéticos, à excepção do teste da doença de Huntington. Em Maio de 2008, o então presidente dos EUA, George W. Bush, promulgou a lei anti-discriminatória, o *Genetic Information Non-Discrimination Act* (GINA), que proibe o recurso a testes de ADN pelas entidades patronais ou companhias de seguros.

**Espada de dois gumes** No entanto, as informações genéticas podem igualmente suscitar o tipo inverso de injustiça. Os clientes na posse de informações sobre a probabilidade de doenças futuras, não sendo obrigados a revelá-las às companhias de seguro, podem aproveitar-se da situação para celebrar seguros vantajosos. Um estudo desenvolvido na Duke

**2001**

Completa-se a primeira versão do genoma humano. As companhias de seguros do Reino Unido adiam o recurso a testes genéticos

**2008**

O Congresso norte-americano aprova a lei anti-discriminatória *Genetic Information Non-Discrimination Act*

University, nos EUA, revelou que os indivíduos que sabem ser portadores de uma variação genética que aumenta o risco de contrair a doença de Alzheimer têm maior tendência para celebrar seguros que cobrem cuidados de saúde continuados, facto que se revela não só injusto para as seguradoras, como também para outros clientes que virão a pagar prémios mais altos em consequência dessa situação.

Estas questões levaram alguns analistas, como o filósofo Martin O'Neill, a sugerir que pode não haver muito futuro para o modelo actual de seguro mútuo de adesão voluntária. Há um impasse entre a injustiça de forçar os cidadãos a revelar resultados de testes genéticos e negar às seguradoras o acesso a esses dados, pelo que o Estado poderá ver-se forçado a intervir. Talvez venha a ser necessário impor um sistema de seguro obrigatório em que todos contribuam, independentemente do risco individual, garantindo desse modo a igualdade de acesso. Aliás, este modelo já é utilizado por sistemas de segurança social como, por exemplo, o Sistema National de Saúde, no Reino Unido.

**Será que a informação genética é mesmo importante?** No entanto, esta questão pode revelar-se menos grave do que aparenta ser à partida. Em primeiro lugar, o direito das seguradoras recorrerem à informação genética é já ponto assente. As apólices de seguro automóvel, de vida, saúde e acidente são discriminatórias com base no gene SRY, ou seja, o gene do sexo masculino. Não há escolha possível para os homens no que diz respeito a este gene, do mesmo modo que é um dado adquirido que algumas mulheres poderão vir a herdar a mutação BRCA. Contudo, os actuários estabelecem os prémios de seguros com base no sexo do tomador do seguro, facto que parece ser aceite sem contestação pela maioria das pessoas.

As doenças genéticas que se desenvolvem precocemente, como a hemofilia ou distrofia muscular, também não parecem levantar qualquer problema. Seria de esperar que este tipo de diagnóstico

## Privacidade genética

As companhias de seguros não são as únicas instituições com interesse na informação genómica. Há empresas que gostariam de saber se os candidatos a um emprego gozam de boa saúde e se têm aptidão genética para as funções a desempenhar (embora o Capítulo 22 mostre como esta ideia pode ser enganadora). As forças aéreas de alguns países já testam os candidatos a piloto quanto a mutações da anemia falciforme, já que basta ser-se portador de uma única cópia para aumentar o risco de perda de consciência temporária. As forças policiais já dispõem de bases de dados genéticos especializadas, sendo fácil prever circunstâncias em que recorreriam a registos médicos para encontrar suspeitos. Até o cidadão comum pode achar útil o acesso a dados genéticos de terceiros para confirmar a paternidade ou traçar um árvore genealógica.

fosse mencionado na celebração de um seguro, não se entendendo, então, porque ocultar a existência de uma mutação que levará ao aparecimento da doença de Huntington.
A discriminação com base em dados genéticos existente hoje em dia não se confina a testes genéticos ou a disfunções que causam sempre o aparecimento de doenças. Søren Holm, da Universidade de Cardiff, afirma que as seguradoras têm o direito de obter informações sobre a história familiar, representativa dos genes, aumentando frequentemente os prémios de pessoas com parentes que morreram devido a doença coronária precoce.

Este tipo de discriminação genética é menos rigoroso do que aquele que se baseia em resultados de testes de ADN. Indivíduos que sabem que um dos progenitores sofre da doença de Huntington têm muita dificuldade em fazer um seguro porque há 50% de probabilidade de virem a herdar essa mutação. O risco que estas pessoas correm, porém, varia entre 100% e 0%, pois ou são portadores desse gene mutado, ou não. Ao determinar em que situação se encontram, o teste permite a celebração de um seguro aos não portadores enquanto não altera nada para os portadores.

As questões dos testes genéticos podem colocar-se enquanto o nosso conhecimento sobre a influência genética nas doenças for incipiente e incompleta. De momento, não seria justo que as seguradoras avaliassem as poucas variações que afectam ligeiramente o risco, dado que há muitas mais envolvidas. Contudo, quando existir um conhecimento da matéria mais aprofundado, cairão por terra muitos dos problemas actuais.

**“Os norte-americanos podem finalmente tirar partido do enorme potencial da investigação genética sem recear que os dados genéticos possam ser usados contra si.”**

**Louise Slaughter, membro do Congresso dos EUA, a propósito da lei GINA**

Quase todos os indivíduos são detentores de um perfil genético com predisposição para algumas doenças e protecção contra outras. As seguradoras têm de fazer seguros para ganhar dinheiro, e no entanto ninguém tem um genoma perfeito. Elas terão de aceitar clientes com riscos genéticos conhecidos, cobrando-lhes preços razoáveis sob pena de falência. Os governos podem bem assegurar condições especiais para os desafortunados indivíduos com mutações raras e muito graves, que as seguradoras não vão querer segurar. No entanto, a existência de alguma discriminação genética não constituirá obrigatoriamente uma ameaça grave para a indústria seguradora.

## a ideia resumida

**As companhias de seguros conseguem sobreviver à genética**

# 44 Patentear genes

## John Sulston: «A sequenciação do genoma é um caso indiscutível de interesse público.»

Em 2001, a patente europeia n.º EP699754 foi concedida à Myriad Genetics, uma empresa do ramo da biotecnologia. Esta patente abrangia a sequenciação do ADN do gene BRCA1 e o teste a mutações que podem aumentar até 80% o risco de uma mulher vir a ter cancro da mama. Tornou-se o símbolo de uma das questões mais controversas da biologia: saber como a legislação em matéria de propriedade intelectual seria aplicada à genética.

A concessão de patente do BRCA1 foi um enorme choque para os cientistas do sector público. Uma equipa patrocinada por uma associação sem fins lucrativos já tinha delineado muito do trabalho necessário para isolar esse gene. Bruce Ponder, que chefiava essa equipa, afirmou que estava «a cem metros da meta» quando a Myriad Genetics, ciente dos progressos feitos, angariou milhões de dólares nos mercados de capitais que lhe permitiram completar a sequenciação e requerer o registo da patente antes que os seus rivais directos publicassem o trabalho já desenvolvido.

Apesar de esta equipa do sector público ter publicado o código do gene pouco depois, a prioridade da patente foi concedida à Myriad Genetics, tendo esta empresa ficado com o monopólio do teste do BRCA1 (não obstante a tentativa de fazer o mesmo com o gene BRCA2 não ter tido sucesso, pelo menos na Europa) e com o direito de cobrar o que bem entendesse por um serviço médico que pode salvar a vida de muitas mulheres.

**O funcionamento das patentes** O sistema de concessão de patentes existe para que os inventores beneficiem do trabalho desenvolvido sem ter de manter secretos os pormenores. Em troca da

## Cronologia

**1993**
James Watson demite-se do Projecto de Sequenciação do Genoma Humano por causa da patenteação de genes

**1995**
Descoberta da mutação BRCA1

publicação das especificações de um novo invento, são concedidos aos detentores de uma patente direitos exclusivos relativamente a aplicações comerciais, geralmente por um período de vinte anos. A concessão de uma patente obedece a três requisitos: novidade, inovação e possibilidade de comercialização. O sistema de patentes é fundamental à inovação, constituindo um incentivo poderoso às empresas para investirem em investigação e desenvolvimento, e depois para a partilha das descobertas efectuadas. Poucos questionarão que deveria ser possível aos particulares, instituições e empresas evitar que as suas invenções fossem exploradas de forma injusta por terceiros. Os fármacos, os procedimentos médicos e os meios complementares de diagnóstico são realidades que podem ser patenteadas, aceitando a maioria dos cientistas que as patentes recompensam o esforço desenvolvido e estimulam a investigação. A questão é mais controversa quando se fala de genes, proteínas e células.

É consensual que os organismos que ocorrem naturalmente não podem ser patenteados como tal, pois têm de ser descobertos, não inventados. E em relação aos componentes desses

## Organismos e células

Os organismos que existem na natureza não podem ser patenteados, mas as coisas não são tão óbvias no que respeita à vida geneticamente modificada. A maioria dos países concede patentes das plantas geneticamente modificadas, como o algodão, Bt (ver Capítulo 32) e dos produtos de bactérias geneticamente modificadas, como a insulina recombinante. O caso dos animais geneticamente modificados é mais polémico porque muitos juristas questionam a possibilidade de se falar de propriedade intelectual no caso de organismos mais complexos. Tanto a Europa como o Canadá concederam já uma patente que abrange o Onco-Rato (ver Capítulo 33), utilizado em grande escala na investigação do cancro, embora tenham imposto várias restrições ao seu uso.

São igualmente controversas as patentes de tecidos como, por exemplo, a das células estaminais embrionárias. Em si mesmas, as células estaminais não podem ser patenteadas porque ocorrem de forma natural, mas o mesmo não acontece com os métodos de extracção. A técnica estandardizada, desenvolvida por Jamie Thomson da Universidade do Wisconsin, nos EUA, foi patenteada, embora esta patente já tenha sido questionada com o fundamento de que era um processo óbvio. A patente veio a ser revogada, voltando depois a ser parcialmente concedida, continuando a correr os trâmites judiciais.

**2001**
Concessão da patente do BRCA1 à empresa privada Myriad Genetics

**2006**
Concessão de mais de 4000 patentes de genes humanos

**2007**
A patente da Myriad Genetics é revogada na Europa

organismos? Os defensores da concessão de patentes na área da genética argumentam que a descoberta de genes não é um processo trivial – até bem recentemente, exigia anos de investigação. Pensa-se que a protecção das patentes encoraja o investimento no estudo da genética e, assim, favorece os avanços da genética medicinal.

## Os direitos dos doentes às patentes

As descobertas genéticas necessitam de matéria-prima e muitas pessoas consideram que os dadores de ADN e de tecido para investigação médica deveriam partilhar os lucros auferidos. No entanto, aos olhos da lei, esses dadores têm muito poucos direitos. Na década de 1970, o centro clínico da Universidade da Califórnia e Los Angeles tratou John Moore, um doente com leucemia, utilizando tecido dele para criar uma linha celular para investigação na área da oncologia. O centro patenteou o tecido em 1981, e John Moore interpôs um processo de partilha da patente. O Supremo Tribunal da Califórnia não considerou procedente o pedido de Moore com o fundamento de que as células deixaram de ser sua propriedade a partir do momento em que ele autorizou a extracção.

Outras vozes mais críticas, como é o caso do Prémio Nobel John Sulston, pensaram de maneira diferente: os genomas de todas as plantas e animais, e especialmente o do *Homo sapiens*, são entidades que já existiam antes da sua descodificação. Embora as técnicas de sequenciação sejam uma novidade que resulta da criatividade, o mesmo não acontece com os genes. Assim, não deveria ser possível patentear os genes, que devem continuar a ser património da Humanidade. Em 1993, James Watson demitiu-se da chefia do Projecto de Sequenciação do Genoma Humano após violenta discussão com Bernardine Healy, directora dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, sobre as intenções que ela tinha de registar patentes genéticas.

Sulston, Watson e outros cientistas que se opõem às patentes genéticas consideram que é insidiosa a protecção excessiva da propriedade intelectual porque atrapalha o bom andamento da investigação. Se for necessário estar sempre a obter licenças, poucos grupos o farão. Uma interpretação demasiado lata dos direitos das patentes aumentaria o preço dos produtos genéticos como, por exemplo, o do teste BRCA1, propriedade da Myriad Genetics, impedindo assim que fosse utilizado por muitos doentes.

Além disso, como os cientistas patrocinados por fundos públicos ou por instituições sem fins lucrativos divulgam o trabalho de sequenciação à medida que vai sendo feito, empresas pouco escrupulosas podem servir-se dos dados publicados gratuitamente para acelerar programas de descoberta de genes e depois patentear os resultados.

**Impedir a pilhagem de territórios** A emancipação da sequenciação do património genético humano, na década de 1990, provocou uma autêntica corrida ao ouro genético por parte de

dezenas de empresas e instituições que rapidamente iniciaram o pedido de patenteação de bandas de ADN humano, tendo sido concedidas milhares de patentes. Em 2006, um artigo publicado na revista *Science* estimou que mais de 4000 genes humanos – quase um quinto do total conhecido – já tinham sido patenteados. Muitas destas patentes foram conseguidas por instituições públicas ou sem fins lucrativos, que avançaram com o pedido para impedir que as empresas privadas obtivessem o controlo dessas patentes. Era essa a esperança de Healy, quando patenteou os resultados dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, mas quase dois terços das patentes de genes humanos são propriedade privada, tendo uma empresa em especial, a Incyte, conseguido obter direitos sobre cerca de 2000.

**“Se o âmbito das patentes concedidas for demasiado lato, impede a prossecução de outros trabalhos na mesma área e portanto atrasa o desenvolvimento de fármacos. Esta realidade é perniciosa para a ciência, mas, em última análise, prejudica especialmente os doentes.”**

**John Enderby**

No entanto, a situação começa a mudar. Em 2000, o então Presidente Bill Clinton declarou que o genoma humano em si mesmo não podia ser patenteado, afirmação que fez descer os preços das acções de empresas de biotecnologia. Em termos gerais, a opinião contra as patentes genéticas mudou ainda mais com os relatórios publicados por organizações científicas respeitadas como o Conselho de Nuffield sobre Bioética e a Real Sociedade de Londres, que argumentavam que os genes não são novidade e que as patentes especulativas sem aplicação comercial impediam a investigação clínica. O resultado final da corrida entre os consórcios públicos e privados de sequenciação do genoma humano e a tentativa infrutífera da empresa privada Celera para restringir acesso aos seus dados também vieram reforçar a ideia de que os genes são propriedade de todos.

Actualmente, muitas das patentes de genes concedidas estão a ser revogadas em resultado de processos judiciais. Entre elas, encontra-se a patente do BRCA1, obtida pela Myriad. Em 2004, a Organização Europeia de Patentes decidiu que o pedido final da Myriad não era novidade, uma vez que incluía dados já publicados pela equipa patrocinada por organismos sem fins lucrativos, revogando assim a patente. O recurso apresentado pela Myriad foi considerado improcedente em 2007. O preço dos testes de BRCA1 tem vindo a diminuir. Casos como este estão a afastar o interesse que as maiores empresas do sector da biotecnologia têm pelas patentes dos genes ou então, pelo contrário, estão a levá-las a implementar de forma agressiva a aplicação das patentes já obtidas, assistindo-se assim à emergência de um sistema de propriedade intelectual que abrange a tecnologia genética, mas não os próprios genes.

## a ideia resumida

### Os genes não são invenções

# 45 ADN lixo

**Manolis Dermitzakis, membro do consórcio ENCODE: «Se as letras que compõem o genoma humano forem o alfabeto, então os genes serão equivalentes aos verbos. A identificação de todos os outros elementos gramaticais, bem como da sintaxe da língua, permitirá descodificar na íntegra o código.»**

O genoma humano contém 3 mil milhões de pares de bases, as letras do ADN com que se escreve o código da vida. Contudo, apenas uma proporção ínfima dessas letras – não mais do que 2% – intervém na codificação dos aproximadamente 21 500 genes do ser humano. Os restantes, que não codificam nenhuma das proteínas que accionam as reacções químicas da vida, há muito que estão envolvidos em mistério. Esta aparente ausência de função específica fez com que este tipo de ADN passasse a ser conhecido como «ADN lixo».

Numa perspectiva evolucionista, porém, a existência de grandes porções de ADN sem qualquer propósito constitui um enigma. Copiar ADN envolve energia e, se a grande quantidade de «lixo» encontrada em todos os organismos fosse deveras inútil, não deveria ter passado despercebido no processo de selecção natural. Os indivíduos bem sucedidos na eliminação de material genético inactivo estariam claramente em vantagem sobre todos os outros, podendo produzir genomas mais pequenos e mais fáceis de manipular. Como isso não acontece, pode concluir-se pela relevância do ADN lixo.

Uma outra pista que vem apoiar esta relevância foi descoberta quando o Projecto de Sequenciação do Genoma Humano concluiu que havia muito menos genes codificantes de proteína do que os 100 000 previstos. Estes novos números pareciam demasiado baixos para explicarem todas as diferenças entre os seres humanos e outros organismos, indicando que o

## Cronologia

**1941**
Descoberta de que os genes produzem proteínas

**1953**
Identificação da estrutura do ADN

genoma não podia ser apenas a soma dos genes. O que restava para além dos genes era o «lixo» que os geneticistas agora vêem com outros olhos.

**O que existe no ADN lixo?** Grande parte do nosso ADN lixo tem origens relativamente simples de determinar. Uma enorme porção pertencia originalmente aos vírus que introduziram os seus próprios códigos genéticos no genoma humano, com vista à sua reprodução. Pensa-se que estes retrovírus endógenos perfazem 8% do genoma humano total, sendo responsáveis por uma parte maior do livro da vida do que os genes.

O legado dos nossos antepassados virais transparece também nos chamados retrotransposões. Estas sequências repetitivas de ADN, que foram originalmente depositadas pelos vírus, têm a capacidade de se auto-replicarem inúmeras vezes no genoma humano, através de uma enzima denominada transcriptase reversa. A classe mais comum é a LINE (do inglês *long interspersed nuclear elements*) que, segundo cálculos actuais, é responsável por aproximadamente 21% de todo o ADN humano. Há retrotransposões mais curtos, sendo os mais comuns a família Alu, que constituem uma parte ainda maior do genoma, e uns ainda mais pequenos, que incluem os STR (do inglês *short tandem repeats*) usados na técnica de impressão digital genética.

Outros tipos de ADN não codificante incluem os intrões, que separam as secções dos genes que codificam proteínas, e os centrómeros e telómeros, que ocorrem no meio e nas extremidades dos cromossomas, respectivamente. Existem igualmente os pseudogenes – uma espécie de destroços ferrugentos dos genes que foram importantes nos nossos antepassados, mas que degeneraram devido a mutações. O genoma humano contém centenas destes fósseis (ver caixa).

**Qual é a função do ADN lixo?** De certo modo, não é de estranhar a presença continuada do ADN lixo: este lixo genético é «egoísta» e auto-replica-se independentemente da sua utilidade para o organismo hospedeiro. Mas se conseguiu sobreviver à selecção natural, pelo menos uma parte é com certeza funcional. O seu papel biológico pode ser comprovado pelas mais de 500 regiões de ADN lixo que foram preservadas de espécie para espécie, provavelmente porque desempenhavam uma função vital, para as quais as mutações tinham consequências catastróficas.

Uma hipótese que explica a função do ADN lixo é o papel que desempenha na protecção dos genes. Se o genoma apenas contivesse elementos codificantes de proteínas, muitos deles degradar-se-iam e tornar-se-iam inúteis por meio de erros de recombinação. O ADN não codificante de proteínas poderia funcionar como amortecedor, reduzindo a probabilidade de

| 1961 | 1984 | 2001 | 2007 |
|---|---|---|---|
| Descoberta do tripleto | Desenvolvimento da técnica de impressão digital genética | As primeiras versões do genoma humano revelam a existência de muito poucos genes | O consórcio ENCODE revela que 9% do genoma é transcrito |

## Genes fossilizados

Parte do nosso ADN lixo é constituído por pseudogenes, ou seja, sequências que em tempos foram genes funcionais, mas que não conseguem codificar proteínas por falta de uso. Tratam-se de fósseis que contam a história da evolução tão fielmente como ossos fossilizados.

A selecção natural, geralmente, elimina genes importantes que adquirem mutações porque colocam os indivíduos portadores em desvantagem, mas quando um gene codifica proteínas de que uma determinada espécie já não necessita, essa desvantagem deixa de se fazer sentir. Os animais que vivem no subsolo, como a toupeira, não sofrem se o gene da visão for afectado por uma mutação. Como as mutações são aleatórias, apesar de ocorrerem com uma certa regularidade, esses genes supranumerários vão deteriorando-se ao longo do tempo. As versões não-funcionais destes genes continuarão, porém, a ser preservadas nos genomas.

No caso do genoma humano, um bom exemplo destes genes é o da família de genes Vr1, relacionados com a detecção de cheiros. Os ratos têm mais de 160 genes Vr1 funcionais, enquanto os seres humanos só têm cinco. Os genes Vr1 não-funcionais não desapareceram do genoma humano; fossilizaram, fornecendo-nos provas de que partilhamos uma herança evolucionista com os ratos.

um gene crucial sofrer danos. Uma outra ideia, também presente na recombinação, é a de que o ADN lixo constitui um reservatório a partir do qual novos genes se podem desenvolver. Quando os cromossomas se cruzam, pode acontecer que algumas pequenas porções de lixo genético se agrupem em novas combinações úteis. Se tal acontecer, a pertinência da analogia que é feita com o lixo será total, uma vez que o lixo (no sentido de tralha) nem sempre se deita fora, antes se guarda para o caso de vir a ser útil no futuro.

Hoje em dia, já se entendeu que grande parte do nosso ADN lixo foi assim denominado erroneamente, dado que não se trata de material excedentário, tendo a seu cargo importantes funções específicas. Acredita-se que grandes porções de ADN lixo estão envolvidas na regulação da actividade génica, transmitindo mensagens às partes codificantes do genoma sobre quando e como actuarem ou quando ficarem inactivas.

O consórcio *ENCODE* (do inglês *Encyclopedia of ADN Elements*) forneceu provas reveladoras da função biológica do ADN lixo, até então desconhecida. Este organismo internacional dedicado ao estudo do funcionamento do genoma completo e não apenas dos genes, está

**«O genoma já não é tão evidente e ordenado como se pensava. Actualmente seria necessária muita coragem para ousar falar do ADN não codificante como lixo.»**

**John Greally, Faculdade de Medicina Albert Einstein, nos EUA**

actualmente a compilar uma «lista de peças» do ADN biologicamente activo no corpo humano. A fase piloto, cujos resultados foram publicados em 2007, examinou em pormenor 30 milhões de pares de bases, ou seja, 1% do genoma humano.

As descobertas feitas por este estudo foram notáveis, pois apenas cerca de 2% do genoma se compõe de genes, mas pelo menos 9% é transcrito em ARN, sinal de que grande parte dele é biologicamente activo. Apenas uma pequena proporção deste ARN transcrito é ARN mensageiro, transportando instruções para a produção de proteínas. O ADN lixo gera diferentes tipos de ARN, como se verá em pormenor no Capítulo 48. Por sua vez, estas moléculas modificam a expressão génica e proteica de modo a afinar o metabolismo.

Esta afinação tem um efeito profundo na fisiologia humana. Encontraram-se alterações numa única letra do ADN, que influenciam o risco de doença, em segmentos não codificantes do genoma, bem como em genes. Uma mutação rara no gene MC4R, por exemplo, causa obesidade infantil, mas os indivíduos com uma versão normal desse gene têm igualmente mais propensão para engordar se herdarem uma variação comum no ADN lixo circundante. Essa variação está aparentemente localizada numa região que regula o MC4R, alterando a sua actividade normal.

As variações no ADN não codificante podem também explicar diferenças entre espécies. Aproximadamente 99% dos genes dos seres humanos e dos chimpanzés são idênticos, em comparação com apenas 96% do ADN total. Como é muito maior a diversidade do ADN lixo, características específicas dos seres humanos como a inteligência e a linguagem podem estar relacionadas com este tipo de ADN. A noção de que os genes codificantes de proteínas são o único conteúdo relevante do genoma está manifestamente errada.

## a ideia resumida

O ADN lixo não é material excedentário

# 46 Variação do número de cópias

**Matthew Hurles: «Todo o ser humano tem um padrão único de perdas e ganhos de secções completas de ADN. Hoje em dia já se entende o enorme contributo deste fenómeno para a variação genética entre os indivíduos.»**

Hoje em dia, tornou-se um lugar-comum afirmar que os seres humanos são 99,9% idênticos a nível genético. O mapeamento do genoma humano revelou que, embora o genoma humano contenha três mil milhões de pares de base de ADN, só cerca de 3 milhões, isto é, 0,1%, variam geralmente na forma como estão codificados. Estas alterações de uma só letra constituem os polimorfismos pontuais (SNP). Uma pequena variação genética parece ter um enorme alcance.

No entanto, esta estimativa de diferença genética veio a revelar-se incorrecta. Ao fim e ao cabo, os SNP não são a única forma de variação dos genomas. Genes e fragmentos de genes podem ser objecto de replicação, deleção, inversão e inserção no genoma. Verificou-se, em 2006, que este novo tipo de variação era extremamente comum e que tem tanta relevância na biologia e na saúde como o convencional.

Esta variação do número de cópias, também designada variação estrutural, sugere que a diferença genética média entre indivíduos não é de 0,1%, percentagem resultante do SNP. Na verdade, essa diferença é pelo menos três vezes superior, situando-se nos 0,3% ou mais, podendo este facto explicar a razão porque um número tão baixo de SNP é capaz de originar tão grande diversidade humana – o conhecimento que existia acerca da

## Cronologia

**1941**
Descobre-se que os genes produzem proteínas

**1953**
Identificação da estrutura do ADN

variabilidade do genoma estava incompleto. O que agora se sabe levou a uma reavaliação sobre o modo como o ADN faz de todos nós – e da espécie humana – seres únicos.

**Replicação e deleção** O modelo genético padrão é o de que todos os indivíduos herdam duas cópias de sequência genética, uma de cada progenitor. No entanto, uma equipa de investigadores chefiada por Matthew Hurles e Charles Lee estabeleceu que esta visão é demasiado simplista. Quando a equipa conduziu um estudo aprofundado dos genomas de 270 indivíduos que tinham sido inicialmente recrutados para integrar o Projecto de HapMap, verificou que o paradigma da cópia dupla não é, de modo algum, universal.

Em cerca de 12% do genoma, porções enormes de ADN com um tamanho variável entre 10 000 até 5 milhões de pares de bases, às vezes, repetem-se e outras vezes estão completamente ausentes. A maioria dos indivíduos só possui duas cópias destas sequências, alguns têm uma apenas ou até nenhuma, e outros há ainda que têm várias – em alguns casos, chegando a 5 ou 10 cópias. Os segmentos de ADN podem ainda ser inseridos fora de sítio ou invertidos para permitirem a leitura de trás para a frente. O genoma varia substancialmente em estrutura e na forma como está codificado.

Já há muito tempo que se sabe que a replicação e deleção podem acontecer ocasionalmente em algumas porções de ADN, assim como em cópias extra do cromossoma 21 que provoca a

## Investigação sobre a variação do número de cópias

A primeira vaga de estudos de associação do genoma completo, as novas poderosas ferramentas para identificar genes que afectam doenças, mencionadas no Capítulo 19, incidia apenas nos SNP. O entendimento crescente da importância da variação de número de cópias está a alterar a forma como a investigação é conduzida. Em Abril de 2008, o *Wellcome Trust* anunciou a concessão de um subsídio de 30 milhões de libras inglesas como patrocínio da segunda fase de um consórcio de controlo de casos que irá investigar algumas dezenas de novas doenças. Desta vez, a investigação ultrapassará os SNP usando os *microchips* de genes que conseguem detectar também variantes de número de cópias.

**1961**
Descoberta do tripleto do código genético

**2001**
Primeiras versões do genoma humano

**2006**
Descoberta da variação do número de cópias em grande escala

síndrome de Down. No entanto, pensava-se que essas alterações eram raras e teriam consequências graves. Sabe-se agora que as variações deste tipo são comuns.

Acontece que, às vezes, esta variação estrutural é trivial e, à semelhança do que sucede com os SNP, certas alterações não alteram a função genética. Mas essa variação pode estar relacionada com alterações fisiológicas ou susceptibilidade à doença, servindo igualmente para explicar as diferenças entre as espécies. A partir do momento em que é levada em conta a variação do número de cópias, conclui-se que o ser humano partilha só 96% a 97% do ADN com o chimpanzé, e não os 99% que resultavam das previsões feitas a partir da leitura do genoma.

**Relação entre número de cópias e doença** As implicações mais empolgantes da variação do número de cópias residem nas consequências que daí advêm para a doença. Numa altura em que todos os cientistas já estão bem cientes de que vale a pena estudar essa variação, começam a surgir inúmeras associações entre a saúde de cada indivíduo e a deleção, replicação, inserção e inversão de ADN.

Um gene denominado CCL3L1, de que alguns indivíduos de raça africana têm múltiplas cópias, é uma das manifestações precoces mais interessantes deste fenómeno. Os indivíduos com um elevado número de cópias parecem ser menos susceptíveis a infecções com o VIH. Embora não se saiba ainda ao certo como e quando é que isto acontece, está a ser investigada a hipótese de que um número extra de cópias melhora a produção de uma proteína que é importante para a resistência ao VIH. Este facto promete abrir novas abordagens ao tratamento do vírus e evitar a sua propagação.

Outras variações do número de cópias, já comprovadamente relacionadas com doenças, incluem os genes denominados FCGR3B, em que um número diminuto de cópias predispõe o aparecimento de lúpus, doença auto-imune, e o EGFR, que se repete muitas vezes em doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células. Indivíduos com ascendência do sudoeste asiático têm com frequência cópias múltiplas de outro gene que parece

## Território genético novo

O Projecto de Sequenciação do Genoma Humano não mapeou totalmente o código genético dos seres humanos, mas apresentou uma sequenciação média que fornece um ponto de referência em relação ao qual os cientistas podem comparar o ADN de seres humanos e de outras espécies. Os estudos da variação de número de cópias estão agora a revelar segmentos completos de ADN que não aparecem neste genoma referencial, mas que, no entanto, são razoavelmente comuns. Um estudo elaborado em 2008 e que investigou aprofundadamente os genomas de oito indivíduos encontrou nada mais nada menos do que 525 novas sequências ocasionalmente inseridas no código, sendo provável que estejam por descobrir muitas mais sequências.

oferecer alguma protecção contra a malária. O exame da variação estrutural de genes expressos no cérebro permitiu que se fizessem associações com 17 doenças do sistema nervoso, incluindo as doenças de Parkinson e de Alzheimer.

Por outro lado, a variação do número de cópias também permite uma visão das origens genéticas de duas das doenças mais difíceis de entender, em que a hereditariedade é relevante, ou seja, a esquizofrenia e o autismo. Estudos de gémeos e suas famílias provaram que estas doenças são maioritariamente de natureza hereditária mas, no entanto, não foi muito bem sucedida a busca das variantes e mutações genéticas responsáveis por elas.
A investigação recente, liderada em grande parte por Jonathan Sebat, do Laboratório Cold Spring Harbor, nos Estado Unidos, sugeriu a ligação frequente com a variação do número de cópias – especialmente em casos esporádicos em indivíduos sem antecedentes familiares destas patologias.

**‘Tanto quanto se sabe hoje em dia, as variações do número de cópias são de longe as causas principais do autismo.’**

**Arthur Beaudet, Faculdade Baylor de Medicina, nos EUA**

As deleções ou replicações em alguns «locais favoritos» do genoma são muito mais comuns entre crianças com perturbações do espectro do autismo do que no resto da população. Muitas delas apresentam variações ausentes nos seus progenitores não-autistas. No caso da esquizofrenia, a equipa de Sebat concluiu que as variações raras do número de cópias estão presentes em 15% dos indivíduos que desenvolveram a doença mental na idade adulta e em cerca de 20% de doentes adolescentes, em comparação com apenas 5% dos grupos de controle de indivíduos saudáveis. Muitas das alterações no número de cópias que afectam ambas as doenças podem manifestar-se unicamente nos indivíduos que delas sofrem, explicando assim a razão por que são tão difíceis de definir as suas raízes genéticas.

Estas descobertas estão a mudar a forma como os cientistas entendem a diversidade genética. Tal como afirma Matthew Hurles: «A variação que os cientistas tinham encontrado anteriormente era apenas a ponta do icebergue e o resto estava ainda submerso, sem ter sido detectado.» O vasto repositório que constitui a diferença só agora começa a desvendar os seus segredos, mas pelo menos a ciência já conhece sua existência.

## a ideia resumida

Os genes variam em estrutura e no modo como se soletram

# 47 Epigenética

**Marcus Pembrey: «O entendimento da hereditariedade está a mudar. No decurso normal da existência, não se pode separar os genes do efeito ambiental, dada a sua relação intrínseca.»**

No Outono de 1944, aquando da ocupação alemã, o sector ferroviário dos Países Baixos entrou em greve para favorecer o avanço das tropas aliadas. Quando a investida inicial dos britânicos e norte-americanos falhou, os nazis retaliaram de imediato impondo um embargo aos produtos alimentares que se revelou devastador. A fome e a subnutrição provocou a morte a pelo menos 20 000 neerlandeses.

Os efeitos do «Inverno da Fome», em neerlandês *Hongerwinter*, perduraram muito para além da libertação do país, ocorrida em 1945. As mulheres que engravidaram nesse período de grande privação alimentar deram à luz crianças com risco elevado de problemas de saúde, tais como a diabetes, obesidade e doenças cardiovasculares. Em alguns casos, os netos dessas mulheres tinham maior probabilidade de nascer com peso a menos. A má nutrição durante a gravidez podia explicar os danos na saúde da primeira geração, mas os Países Baixos já eram um país rico na altura em que nasceu a segunda geração e, mesmo assim, esse efeito hereditário ainda se fazia sentir.

O caso do «Inverno da Fome» nos Países Baixos não é único. A aldeia de Överkalix, no Norte da Suécia, dispõe de registos históricos meticulosamente organizados das colheitas, nascimentos e mortes. Estes registos permitiram a Marcus Pembrey, do Institute of Child Health (Instituto da Saúde Infantil), em Londres, fazer um estudo pormenorizado sobre a esperança de vida e acesso a bens alimentares. Pembrey concluiu que os rapazes que cresciam em tempo de abundância tinham netos do sexo masculino com maior probabilidade de morte prematura. Um estudo mais

## Cronologia

**1802**
Lamarck propõe a hereditariedade das características adquiridas

**Década de 1990**
Identificação de efeitos epigenéticos em ratos

aprofundado revelou que esta circunstância reflectia uma predisposição para a diabetes e doença coronária, confirmando que este efeito apenas se transmitia pela linha masculina.

Ambos os casos sugerem que a saúde pode ser afectada pelos regimes alimentares adoptados pelos avós. No entanto, de acordo com a teoria evolucionista tradicional, este efeito nunca poderia ocorrer. Ao contrário da heresia proposta por Lamarck, ultrapassada desde os tempos de Darwin, não se herdam características adquiridas.

**Memória genética** Os casos neerlandês e sueco explicam-se pelo fenómeno denominado epigenética, por meio do qual o genoma parece «recordar-se» de certas influências ambientais a que foi exposto. De um modo geral, estes efeitos epigenéticos só actuam nas células somáticas de adultos, tornando os genes inactivos ou regulando a sua actividade. Alguns deles, porém, conseguem também alterar os espermatozóides e os óvulos que serão herdados por gerações futuras. Parece que, afinal, em alguns casos, as características adquiridas podem ser transmitidas de geração em geração.

## Suicídio

Os efeitos epigenéticos explicam a razão por que experiências terríveis deixam marcas no comportamento humano, fazendo com que certos adultos sejam mais propensos à depressão e levando-os mesmo ao suicídio. Um equipa de investigadores liderada por Moshe Szyf, da McGill University, universidade canadiana, analisou o ADN dos cérebros de 13 indivíduos do sexo masculino que se tinham suicidado e descobriu que, embora as sequências genéticas fossem normais, a programação epigenética era diferente da de homens com outras causas de morte. Todos os 13 indivíduos sob estudo tinham sido vítimas de abuso enquanto crianças, o que poderia ter originado esta alteração epigenética. Segundo o Professor Szyf: «É bem possível que as alterações nos marcadores epigenéticos tenham sido provocadas por abusos sofridos na infância.»

A epigenética, cujo prefixo vem do grego antigo com o significado de «sobre», assenta de um modo geral em dois grandes mecanismos. Um é a metilação (já abordada no Capítulo 29), que inactiva os genes por meio da adição de parte de uma molécula designada grupo metil à base de citosina (C) do ADN. O outro consiste na modificação da cromatina, ou seja, a combinação de ADN e histonas (tipos de proteínas) de que são feitos os cromossomas. As alterações da

**2002**
Proposta da hereditariedade epigenética humana como explicação para a esperança de vida dos suecos

**2004**
Autorização da comercialização do primeiro fármaco epigenético

**2008**
Identificação de marcadores epigenéticos no cérebro de suicidas

estrutura da cromatina podem afectar a selecção de genes disponíveis para a transcrição em ARN mensageiro e proteínas, bem como a dos genes escondidos e indisponíveis. A sequência de ADN não é alterada em nenhum dos casos, mas as modificações na sua organização podem transmitir-se de uma célula-mãe às células-filhas.

Estes mecanismos epigenéticos são fundamentais para o crescimento e desenvolvimento normais, assim como para o metabolismo. Cada célula contém o conjunto completo de instruções genéticas necessárias a cada tipo de tecido, cabendo à epigenética determinar que instruções são activadas e executadas. A epigenética tem por função certificar-se de que os genes necessários a uma rápida divisão celular no embrião sejam posteriormente desactivados nos adultos de modo a não causarem cancro. Para além disso, controla ainda os padrões de expressão génica que indicam às células se pertencem ao rim ou ao cérebro, por exemplo.

Os efeitos epigenéticos permitem, igualmente, que o ambiente se sobreponha à natureza ao alterar o modo de actuação dos genes no organismo perante factores ambientais, conforme claramente demonstrado em experiências com ratos. Nestas experiências, verificou-se que alterações ao regime alimentar dos ratos fêmeas durante a gravidez modificam o processo de metilação dos genes, afectando a cor do pêlo das crias. Na verdade, este efeito pode explicar o facto de muitos animais clonados diferirem dos seus progenitores na cor da pele. Embora os genomas sejam idênticos, já os «epigenomas» não o são.

Geralmente, estas alterações epigenéticas são eliminadas do genoma na fase de desenvolvimento embrionário de modo a não serem transmitidas aos descendentes. No entanto, as alterações por vezes mantêm-se, provocando efeitos ambientais na saúde e no comportamento, prevalecendo ao longo de gerações, o que poderia explicar o que se passou nos Países Baixos e Suécia. Os regimes alimentares dos progenitores parecem ter alterado a programação epigenética dos filhos e netos de maneira a modificar o metabolismo para que este pudesse fazer frente às circunstâncias nutricionais prevalentes, influenciando, por seu turno, o aparecimento de riscos para a saúde como a diabetes.

**A importância do epigenoma** Tal como aconteceu com a variação do número de cópias e com o ADN lixo, a ciência começou a perceber que os efeitos epigenéticos são tão relevantes para a biologia como as mutações genéticas convencionais, revestindo à epigenética um papel importante, por exemplo, no cancro. Sabe-se que existem muitos produtos químicos que são carcinogénicos, embora não se tratem de agentes mutagénicos que afectem directamente o ADN. Induzem efeitos epigenéticos, silenciando supressores tumorais importantes ou alterando a estrutura da cromatina, o que faz com que os oncogenes se tornem mais activos.

Quando ocorre a divisão de células cancerosas, os marcadores epigenéticos transmitem o cancro às células-filhas. Uma nova forma de encarar a medicina pode depender do conhecimento rigoroso de como estes processos se desenrolam. *Vidaza*, o primeiro fármaco

oncológico que elimina a metilação, foi aprovado em 2004 pelo US Food and Drug Administration, entidade reguladora da aprovação de medicamentos nos Estados Unidos.

O Projecto do Epigenoma Humano, dirigido por um consórcio europeu, iniciou a sua actividade recentemente tendo em vista o desenvolvimento e aplicação de mais terapêuticas epigenéticas ao campo da medicina. Este projecto ambicioso tem por objectivo mapear os padrões de metilação dos genes em todos os tipos de tecido. Um projecto piloto já tornou possível mapear o complexo major da histocompatibilidade, um conjunto de genes do cromossoma 6 que afecta a resposta imunitária.

Uma vez identificados os locais de metilação, deveria ser possível ligar variações específicas a determinadas doenças, à semelhança do que se faz com os SNP. Com efeito, a medicina pode vir a considerar que são mais úteis os epigenomas, e não os genomas, dos doentes. Como demonstrado nos primórdios da terapia génica, é extremamente difícil corrigir o código genético nos organismos vivos, devendo ser muito mais fácil eliminar o processo da metilação. Poderiam desenvolver-se muitos fármacos para explorar este método natural de controlo genético na prevenção e tratamento da doença.

## células estaminais

Embora as células estaminais embrionárias possam desenvolver-se em qualquer tipo de tecido, o código genético é igual ao das células adultas especializadas que originam. As propriedades maleáveis características dessas células parecem derivar do seu carácter epigenético. As células adultas da pele ou dos ossos contêm todas as instruções genéticas necessárias à produção de qualquer outro tipo de célula, mas a maioria destas instruções é desactivada pela epigenética. Os genes necessários à pluripotência só se encontram todos activos e não metilizados nas células estaminais embrionárias

Recentemente, passou a ser possível reprogramar células adultas de modo a tornarem-se pluripotentes (ver Capítulo 35), mas apenas através da substituição de genes inactivos por cópias activas – técnica que pode causar cancro. Pelo menos em teoria, seria possível reduzir este perigo se os epigenomas destas células fossem reprogramados.

# a ideia resumida
## O genoma tem memória

# 48 A revolução do ARN

**Chris Higgins, membro do Conselho de Investigação Médica, no Reino Unido: «A interferência de ARN é uma ferramenta simples de manipulação da expressão génica em laboratório. Simultaneamente, representa uma enorme esperança na alteração da expressão dos genes para tratar doenças como as infecções virais e o cancro.»**

O ADN passou a ser considerado o mais importante dos ácidos nucleicos desde que foi descoberto por Friedrich Miescher e, muito especialmente, a partir do momento em que Francis Crick e James Watson deram a conhecer a sua estrutura. Parafraseando Shakespeare, o ADN é a matéria de que os genes são feitos, a linguagem de código em que está escrito o manual de instruções da vida.

O ácido ribonucleico é diminuto por comparação com este gigante entre as moléculas, tendo por isso o ARN sido muitas vezes encarado como o servo do ADN. É o composto com a função de intermediário entre as células, qual lacaio obediente ao mestre, o moço de recados que recolhe os aminoácidos para que a musa do ADN produza as proteínas.

No entanto, o ARN parece muito mais interessante agora do que a primeira geração de biologistas moleculares tinha dado a entender. É, de facto, tão interessante que alguns cientistas pensam que é necessário reavaliar a prioridade dos dois ácidos nucleicos que entre si controlam todas as formas de vida no planeta. O ADN pode conter a informação base

## Cronologia

**1868**
Friedrich Miescher descobre o ADN e o ARN

**1960**
Descoberta do ARN mensageiro como «adaptador molecular»

do genoma, mas é através do seu «irmão» químico, o ARN, que dá a forma aos organismos e aos seus ciclos de vida. O ARN não é de todo passivo; é uma molécula dinâmica e versátil, com inúmeras aparências, e cujas funções vitais só agora a ciência parece começar a compreender. Pode até dar-se o caso de ser a origem da própria vida.

**As múltiplas faces do ARN** Já se conhecem os tipos básicos do ARN – a molécula única do ARN mensageiro (ARNm), em que o ADN é transcrito e que contém as informações para a produção proteica. Contudo, apenas 2% do ARN dos seres humanos é ARNm.

Há muitas outras variedades que só estão envolvidas na produção de proteínas. As porções importantes de ARNm, os exões, são intercaladas com porções sem sentido denominadas intrões. Uma estrutura de base ARN, chamada spliceossoma, corta os intrões e volta a unir os exões de modo a obter uma mensagem com sentido, após o que viaja até aos ribossomas da célula, ou fábricas de proteínas, constituídas principalmente de ARN ribossómico, outra forma distinta de ARN. O ARN de transferência, uma variedade em forma de cruz, identifica depois e recolhe os aminoácidos para os entrelaçar em cadeias de proteínas.

O ARN não é apenas um instrumento de produção de proteínas. Apresenta-se também em pequenas moléculas como as ARN micro (ARNmi), que são pequenos segmentos de entre 21 e 23 bases de comprimento. Transcritas a partir do ADN, mais precisamente do ADN lixo, que não codifica proteínas, a sua função parece ser a de regular o trabalho dos genes. As ARN

## A origem da vida

A questão de saber como é que a vida na Terra começou, há cerca de quatro mil milhões de anos, ainda hoje não tem resposta. Uma das hipóteses principais é a de que as primeiras formas de vida de auto-replicação, se não mesmo a primeira, se baseavam no ARN. É mais simples do que o ADN e ocorre geralmente numa cadeia única, e não duas, e pode auto-replicar-se e catalisar reacções químicas das moléculas circundantes. Esta hipótese levou figuras proeminentes da sociedade norte-americana como, por exemplo, os microbiologistas Carl Woese e Francis Crick, a sugerir que os «ribo-organismos primitivos» poderiam ter utilizado substâncias químicas do seu ambiente para se auto-replicarem. Só mais tarde é que a vida foi além deste «mundo ARN» e começou a utilizar a molécula mais robusta de ADN para codificar a sua informação genética.

**1967**
Carl Woese propõe o ARN como a base das primeiras formas de vida

**Década de 1990**
Descoberta do ARN de interferência

**2007**
O consórcio *ENCODE* descobre que muito mais ADN é transcrito para o ARN do que se pensava anteriormente

micro activam ou desactivam os genes, afinam a sua actividade de modo a que os níveis de produção de proteínas subam ou desçam. Pensa-se actualmente que as ARN micro explicam muita da complexidade da vida humana.

Há milhares de tipos diferentes de ARNmi humano, podendo ascender a mais de 21 500 genes. Cada um pode modificar não só a actividade de genes únicos, mas também a de grupos de genes e outras moléculas de ARN. Isto significa que, quando combinados, os ARNmi conseguem manipular a expressão génica de maneiras subtis e praticamente ilimitadas. São elas que permitem que um conjunto relativamente pequeno de genes, muitos deles partilhados com outros animais, plantas e até micróbios, produza estruturas tão complexas como o cérebro humano. De facto, existem provas fiáveis de que o número de ARNmi aumenta com o grau de complexidade de determinado organismo. Embora os seres humanos possuam apenas uns tantos milhares de genes a mais do que os nemátodos, têm muitas vezes mais ARNmi. Estas moléculas parecem ser responsáveis pela construção de formas de vida mais sofisticadas.

**ARN de interferência** O reconhecimento crescente da importância do ARN lança luz sobre as doenças e seu tratamento – especialmente através de um processo denominado de interferência de ARN (ARNi). Pensa-se que este fenómeno natural – que foi descoberto em primeiro lugar nas petúnias, no início da década de 1990 – evoluiu como defesa contra o ataque de vírus e, em breve, tornou-se uma das fronteiras mais empolgantes da medicina. Dois dos seus pioneiros, Andrew Fire e Craig Mello, ganharam o Prémio Nobel da Medicina apenas oito anos após a publicação da sua investigação fulcral.

O ARNi baseia-se em moléculas de ADN de cadeia dupla denominadas segmentos de ARN de curta interferência (ARNsi), cada uma com cerca de 21 unidades de comprimento. Partindo do trabalho com nemátodos, Andrew Fire e Craig Mello estabeleceram que quando os ARNsi com uma determinada sequência eram injectados numa célula interferiam na actividade dos genes que geram a mesma sequência no ARN mensageiro, produzindo, assim, uma menor quantidade de proteínas.

O que acontece é que os ARNsi, uma vez na célula, alteram a sua estrutura em cadeias únicas que depois se ligam a porções de ARNm que correspondem à sua sequência. Os ARNm marcados desta forma são destruídos pelas enzimas celulares. As instruções de produção de proteínas que contêm são destruídas, impedindo a sua produção.

O potencial médico desta técnica está na capacidade de marcar com rigor genes específicos e os seus produtos derivados da proteína. O código de 21 letras dos ARNsi pode ser codificado de forma a corresponder a um conjunto específico de instruções de ARNm, de modo a que apenas seja inibida a produção de uma única proteína sem afectar a das outras proteínas. Por consequência, o ARNi pode ser utilizado para desactivar os genes mutados que provocam cancro e outras disfunções, sem interferir com a química das células saudáveis. Permite ainda

manipular a actividade de genes no laboratório de modo a determinar o seu funcionamento.

Não está ainda disponível no mercado qualquer fármaco ARNi, mas já há vários em estádios adiantados de desenvolvimento. Estão já em curso ensaios clínicos destinados a avaliar tratamentos para degeneração macular relacionada com a idade (DMI), forma comum de cegueira, que funcionam através da identificação de um factor de crescimento expresso em excesso nos olhos. Um outro estudo revelou que os ARNsi podem tornar as células tumorais da mama 10 000 vezes mais sensíveis à quimioterapia através do silenciamento dos genes que conferem resistência ao fármaco *Taxol*. Os cientistas esperam ainda poder explorar esta técnica no VIH para «neutralizar» um gene de que o vírus necessita para se reproduzir.

À medida que a ciência revela mais informações sobre a influência dos genes e das proteínas que expressam sobre o curso da doença, é muito provável que o ARNi se venha a tornar cada vez mais importante para a medicina, pois promete fornecer algo que os geneticistas clínicos sempre desejaram, ou seja, um instrumento de precisão com que se possa desactivar os genes causadores de doença.

## Um contraceptivo ARNi?

O ARNi poderá vir a ser um novo tipo de pílula contraceptiva que não se baseia em hormonas. Zev Williams, do Brigham and Women's Hospital, conhecido hospital universitário em Boston, nos EUA, revelou que a técnica pode ser utilizada para silenciar um gene chamado ZP3 activo nos óvulos antes da ovulação. Quando se desactiva o ZP3, o óvulo forma-se sem a membrana externa necessária para a ocorrência da fecundação pelos espermatozóides.

Como o ZP3 só está expresso nos óvulos em crescimento, esta técnica pode ser reversível, pois os óvulos não desenvolvidos permaneceriam intactos e, se a mulher parar de tomar o fármaco, a ovulação decorreria normalmente. Como o ZP3 não actua junto de outros tipos de tecidos, não existiriam quaisquer efeitos secundários.

# a ideia resumida
## O ARN regula o genoma

# 49 Vida artificial

**Craig Venter: «Quero sair do porto seguro e rumar a locais desconhecidos, para uma nova fase de evolução, até que chegue o dia em que uma espécie baseada em ADN se possa sentar ao computador e criar outra espécie. Pretendo provar que compreendemos o *software* da vida criando uma vida nova artificial.»**

O *Mycoplasma genitalium* é uma bactéria que se aloja na uretra, causando por vezes uma leve infecção sexualmente transmitida. Até bem recentemente, esta bactéria distinguia-se apenas por ter o mais pequeno genoma de entre as bactérias de vida livre, tendo-se tornado agora o modelo da primeira tentativa de criação de vida artificial.

A possibilidade de criar vida a partir de matéria inanimada fascinou a Humanidade desde tempos imemoriais, como se depreende pela enorme popularidade da história de Frankenstein da escritora inglesa Mary Shelley. Craig Venter, o inconformista que esteve à frente da primeira tentativa privada de sequenciação do genoma humano, lidera agora um projecto que promete transformar a ficção científica em realidade.

Desde 1999, Craig Venter está a estudar o *Mycoplasma genitalium* tendo por objectivo identificar as qualidades daquilo que apelidou «genoma mínimo», o conjunto mais pequeno de genes capaz de suportar vida. Perante resultados concretos – esta bactéria consegue sobreviver com apenas 381 dos 485 genes que possui na natureza –, Craig está a tentar produzir esse organismo em meio laboratorial, através de um código genético concebido artificialmente. Se for bem sucedido, significa que se conseguiu gerar vida através de substâncias químicas num tubo de ensaio. Como um dos seus detractores observou: «Deus tem concorrência».

## Cronologia

**1999**

Craig Venter (1946- ) lança o projecto do genoma mínimo

**2002**

O vírus da poliomielite é reconstruído de raiz em meio laboratorial

## Erros biológicos

Apesar do vírus ectromelia ser da mesma família do vírus da varíola, normalmente a varíola murina não afecta com gravidade os ratos que contraem a doença. No entanto, este estado de coisas alterou-se quando, em 2001, cientistas da Australian National University, universidade pública em Camberra, introduziram uma pequena modificação genética no vírus. Apesar de não pretenderem tornar o patógeno mais virulento, pois estavam a investigar uma vacina contraceptiva, aquela alteração genética teve efeitos devastadores. Todos os animais infectados morreram, vítimas de erro biológico, não de bioterrorismo.

Os detractores da biologia sintética argumentam que se um erro deste tipo pode acontecer quando apenas se altera um gene num microrganismo, as hipóteses de uma catástrofe acidental poderiam ser avassaladoras no caso de recriação de genomas completos. Por seu turno, os defensores da biologia sintética contrapõem que esses organismos não sairiam do laboratório até se provar serem seguros e que, mesmo em caso de fuga acidental, não conseguiriam sobreviver fora do meio laboratorial.

**A criação de Synthia** Venter apelidou o organismo que pretende criar de *Mycoplasma labatorium*, mas o Grupo ETC, organização antibiotécnica, chamou-lhe Synthia, nome mais fácil de memorizar. Synthia não foi bem o primeiro organismo sintético, uma vez que Eckard Wimmer, da Stony Brook University, universidade pública no Estado de Nova Iorque, montou o genoma do vírus da poliomielite e a equipa de Venter recriou do nada um outro vírus, o Phi-X174. No entanto, os vírus são escolhas relativamente fáceis em termos de biologia sintética, uma vez que os seus genomas são minúsculos. Para além disso, como têm de sequestrar células hospedeiras para se reproduzirem, não são normalmente considerados como organismos vivos.

A Synthia terá um código genético 18 vezes mais extenso do que o de qualquer vírus, mas o seu genoma também terá origem parcial noutra forma de vida. O ADN será montado em laboratório, mas como os cientistas ainda não conseguem reproduzir o complexo mecanismo celular que existe fora do núcleo, o genoma artificial terá de ser transplantado para o invólucro de uma bactéria semelhante. Em 2007, Venter demonstrou que era possível fazê-lo pela transferência do genoma de uma bactéria *Mycoplasma* para outro tipo de bactéria muito similar, silenciando o genoma da bactéria hospedeira e, basicamente, transformando uma

**2003**

A equipa de investigadores liderada por Craig Venter reconstrói o genoma completo do vírus do fago Phi-X174, a partir do nada

**2007**

A equipa de investigadores de Venter cria o cromossoma sintético e transplanta cromossomas de um organismo para outro

## A viagem do Sorcerer II

Para além da genética, a outra grande paixão de Craig Venter é velejar, tendo recentemente conseguido conciliar as duas actividades por meio de um projecto inovador que, espera-se, venha ajudá-lo a criar vida artificial. Em 2007, Venter publicou os primeiros resultados do Global Ocean Sampling Expedition, expedição levada a cabo ao longo das costas das Américas do Norte e do Sul no seu iate, *Sorcerer II*, permitindo a recolha de milhões de microrganismos marítimos.

Este projecto tem por objectivo a identificação de novas espécies, algumas das quais podem conter genes novos que lhes permitam produzir hidrogénio ou armazenar dióxido de carbono. Estes genes poderiam ser geneticamente modificados para dar origem a novas formas de vida artificiais para o combate ao aquecimento global e à produção de combustíveis verdes.

espécie em outra. Caso se use o mesmo procedimento no transplante de um genoma sintético, cria-se um organismo artificial.

A fase seguinte, a construção de um genoma sintético, também já se concretizou. Venter reconstruiu o cromossoma circular único do M. *genitalium*, que contém quase 583 000 pares de base, a partir de ADN produzido em tubo de ensaio. Em primeiro lugar, o código genético da bactéria foi dividido em 101 partes ou «cassetes» de 5000 a 7000 nucleótidos; depois, encomendaram-se estes componentes a empresas fabricantes de sequências curtas de ADN e, finalmente, procedeu-se à sua montagem. O resultado final foi idêntico ao do genoma da bactéria tal como é encontrada na natureza, excepto num aspecto importante. Como prevenção de acidentes, eliminou-se um único gene, o gene que permite à bactéria M. *genitalium*, na natureza, infectar células de mamíferos.

À data da publicação deste volume, faltava apenas conseguir transplantar com êxito este cromossoma sintético para o invólucro de uma bactéria semelhante. O organismo que resultar deste processo possuirá um *hardware* natural, mas o *software* genético que o torna operacional terá sido produzido em laboratório.

**Uso e abuso** As experiências de Venter no campo da biologia sintética têm dois objectivos. Um deles, de cariz intelectual, é o de compreender melhor o mistério que separa as coisas vivas das inanimadas. O outro, de ordem prática, no entender de Venter, é o de que a biologia sintética permite fabricar organismos que contribuam para ajudar a Humanidade.

O hidrogénio, produzido naturalmente por algumas bactérias, é com frequência considerado uma das fontes de energia do futuro, uma vez que ao ser queimado emite apenas água como

desperdício. Venter pretende usar a biologia sintética para conceber microrganismos que possibilitem uma produção eficaz deste tipo de combustível limpo. O seu trabalho é parcialmente patrocinado pelo Ministério da Energia dos EUA. Outros dos seus projectos incluem a criação de organismos que consumam e eliminem o lixo tóxico não biodegradável por processos naturais, ou que absorvam o dióxido de carbono da atmosfera de modo a inverter as mudanças climáticas.

A engenharia genética das bactérias existentes ajudaria a resolver este desafio tecnológico, mas as propriedades naturais dos organismos que podem ser modificados impõem-lhe certas restrições. A ser bem sucedida, a biologia sintética daria margem para uma abordagem mais direccionada, permitindo que os genomas fossem desenhados de raiz com um determinado objectivo em mente.

No entanto, qualquer tecnologia pode ser usada de forma positiva ou negativa. Para além das objecções morais de quem acredita ser um erro interferir na natureza, há a enorme preocupação de que venha a ser feito um uso abusivo da biologia sintética. Nas palavras de Hamilton Smith, colaborador de Craig Venter, quando a equipa reconstruiu o vírus Phi-X174: «Se quiséssemos, podíamos criar o genoma da varíola.» Um patógeno mortal, já erradicado, podia, em teoria, ser «ressuscitado» por bioterroristas ou governos mal intencionadas.

Igualmente preocupante é a ameaça de erro biológico, ou seja, a criação acidental de um germe virulento ou infeccioso para o qual o organismo humano não tem defesas. Alguns biólogos entendem que se deve suspender temporariamente a investigação nesta área enquanto se repensam as suas implicações e se celebram protocolos de segurança, à semelhança do que se passou com a Conferência de Asilomar em relação ao ADN recombinante na década de 1970 (ver Capítulo 10).

Pelo menos por enquanto, alguns destes receios são infundados. Craig Venter interrompeu a investigação durante os dezoito meses em que uma comissão de ética independente analisou o seu projecto. Os microrganismos que a equipa de Venter está a produzir são tão frágeis que não sobreviveriam fora do meio laboratorial. Além disso, há três décadas que se recorre à engenharia genética sem um único acidente digno de nota. Mas, à medida que a ciência progride, esta tecnologia irá com certeza colocar desafios, dar origem a ameaças, para além de criar oportunidades. Há que avançar com cautela.

## a ideia resumida

**A vida artificial não está longe de ser concretizada**

# 50 Normalidade? O que é isso?

**Robert Plomin: «Não se trata geralmente de ter, ou não, uma doença – há uma variação quantitativa e há um *continuum*.»**

As descobertas descritas ao longo deste livro tornaram certamente óbvio que os genomas humanos afectam praticamente todos os aspectos da vida e experiência dos seres vivos. Ao nível mais elementar das espécies, o ADN e o ARN explicam porque somos seres humanos e não chimpanzés, ratos de laboratório ou moscas-do-vinagre. A alteração da genética evolutiva deu ao *Homo sapiens* competências como a linguagem e o pensamento contemplativo, mesmo que até hoje ainda se tenha um conhecimento muito superficial das sequências genómicas por elas responsáveis.

Na espécie humana, a variação genética está também subjacente a grande parte da sua diversidade, sendo um contributo pessoal para a individualidade. Dezenas de variações genéticas influenciam patologias comuns como o cancro e doenças cardíacas. Outras ajudam a modelar o corpo, influenciando a estatura, peso e aparência física, e muitas mais existem que contribuem para formar as mentes humanas. Apesar de a ciência só ter localizado até ao presente alguns dos alelos ligados à inteligência, comportamento e personalidade, poucas dúvidas subsistem quanto à sua existência. Todos os seres humanos são, em certa medida, formados pelo código genético herdado.

A não ser nos casos de gémeos verdadeiros, o genoma de cada indivíduo é único. As variações reais de codificação do ADN, do número de cópias, do ARN e da programação epigenética que se interligam para criar estes perfis

## Cronologia

**1953**
Identificação da estrutura do ADN

**Década de 1990**
Identificação da primeira doença rara de mutação através de ligação factorial

únicos, todavia, não são nada raras. A grande maioria é bastante comum – o conjunto de configurações idiossincráticas em que intervêm todos aqueles elementos e os ambientes em que existem fazem de cada indivíduo um ser único.

Tudo isto significa que é anómala uma pequena variação genética humana. Por outras palavras, se encarada da perspectiva oposta, a grande maioria das variações genéticas humanas é normal. Embora haja sequências genéticas preservadas sem as quais a vida saudável não seria possível, grande parte do ADN humano não é um padrão estandardizado do qual seja pouco usual haver desvios. Todos os seres humanos constituem um desvio genético, não se sabendo o que se deverá entender por «normal».

**O *continuum* genético** Poucas doenças, e a maioria delas raras, resultam de predestinação genética, as inevitáveis manifestações de mutações anómalas e únicas. Muitas outras, bem como características em que se inclui a inteligência, são pelo contrário influenciadas por centenas de variações comuns. Cada uma delas é transportada por milhões, quando não milhares de milhões, de indivíduos e age em consonância com factores ambientais e outros genes e mecanismos genéticos.

## O espectro do autismo

Um excelente exemplo de uma disfunção influenciada geneticamente que ocorre apenas num *continuum* é o autismo, que afecta indivíduos de formas tão diversas que não é geralmente considerado um fenómeno único mas antes uma panóplia de perturbações do espectro do autismo.

Num dos lados do espectro está uma perturbação altamente disruptora, caracterizada por diminuição da socialização, problemas de comunicação e problemas não-sociais, tais como comportamentos repetitivos e restritivos. No outro, encontram-se os indivíduos que sofrem da síndrome de Asperger, com vidas completamente independentes, a maioria das quais se considera apenas diferente dos outros, talvez com um leve toque de excentricidade.

Alguns indivíduos satisfazem os critérios de diagnóstico para apenas um desta tríade de sintomas. Muitos outros não são diagnosticados e apresentam versões ligeiras de uma ou mais destas características. O autismo e os genes que o causam parecem ser um aspecto de variação humana normal.

**2001**
Conclusão da primeira versão do genoma humano surpreende ao revelar a existência de poucos genes

**2006**
Descoberta de variação generalizada do número de cópias

**2007**
Estudos de associação do genoma completo identificam variações genéticas comuns ligadas à doença

Um dos alelos, recentemente descoberto, que aumenta a probabilidade de vir a sofrer, por exemplo, de esclerose múltipla, está presente em cerca de 90% dos indivíduos de raça branca. Dois terços dos seres humanos têm pelo menos uma cópia da variante «gorda» do gene do FTO. Estes só podem ser variantes *standard* que, em si mesmos, não causam disfunções. Na verdade, alguns deles até proporcionam vantagens de pouca monta e sem dúvida alguns comportam pequenos riscos, como os que protegem os seres humanos da diabetes mas, ao mesmo tempo, aumentam a predisposição para o cancro.

O que estes alelos fazem é colocar os seres humanos num *continuum* de variação humana normal. A genética raras vezes é uma questão de tudo-ou-nada em que se herdam determinadas características ou doenças apenas porque se herda um determinado gene. Trata-se geralmente de uma escala evolutiva em que combinações genéticas diferentes se misturam com factores ambientais para produzir efeitos quantitativos diversos.

As competências matemática e linguística são um bom exemplo desta afirmação. Estas duas competências são afectadas por variação genética mas, como demonstrou a investigação levada a cabo pelo professor norte-americano Robert Plomin, não existem genes com um efeito maior sobre a dislexia ou discalculia, muito menos «genes para» estas dificuldades de aprendizagem específica. Pelo contrário, é muito provável que dezenas de genes com efeitos ínfimos influenciem as competências de literacia e matemática. Os perfis genéticos contribuem para um espectro de competências – poucos indivíduos são excepcionalmente dotados, muitos são competentes de uma outra maneira e alguns têm perturbações incapacitantes.

Uma das mensagens que se pretende transmitir aqui é que a anormalidade é normal. Plomin afirma: «Aquilo a que se chama disfunção é apenas o lado quantitativo da distribuição normal de efeitos genéticos e ambientais.» Não se deve pensar que alguns indivíduos têm problemas genéticos enquanto os outros são normais e saudáveis. Todos os seres humanos têm anomalias genéticas – o que se passa é que são diferentes de pessoa para pessoa.

**Engenharia ambiental** Há uma outra implicação para o facto de ser diminuta e interactiva a maioria dos efeitos genéticos sobre a saúde e comportamento. Tentar tratar e prevenir doenças por meio da alteração do genoma é, muito provavelmente, um exercício infrutífero. A experiência da terapia génica exemplifica a dificuldade de corrigir até mutações importantes de um gene único. Pensar em doenças como a diabetes, em que cada uma das dezenas de variações normais eleva o risco em alguns pontos percentuais, faz considerar extravagante a ideia de os modificar a todos. Mesmo que se conseguisse fazê-lo, poderia não ser desejável – as variações comuns também têm, com toda a probabilidade, funções benéficas. Além disso, a manipulação descuidada poderia acarretar danos colaterais perigosos.

Contudo, isso não significa que as descobertas genéticas são inúteis, muito pelo contrário. Na maioria dos casos, estes genes não actuam sozinhos, mas andam de mãos dadas com o ambiente. O bom entendimento de uma destas variáveis lançará luz na influência paralela da

## Obesidade

A desculpa convencional para ganhar peso sempre foi ter «uma estrutura óssea larga». A descoberta do gene FTO deu origem a outra desculpa, isto é, «genes gordos». Os indivíduos que herdam uma versão e não outra do gene têm 70% de probabilidade de virem a ser obesos. Um em cada seis indivíduos com o genótipo mais vulnerável pesa em média mais 3 kg do que aqueles que apresentam o risco mais baixo de todos, tendo também 15% mais de gordura. No entanto, o gene FTO não é um «gene gordo» que irá inevitavelmente fazer de alguém obeso. É um dos genes entre muitos que influenciam o *continuum* de risco de obesidade para o qual revestem grande importância o exercício e o regime alimentar. Se um indivíduo tem um perfil genético «magro» mas empanturra-se de pizas e hambúrgueres, irá certamente engordar. Por outro lado, muitos indivíduos com perfis genéticos «gordos» são magros porque têm uma alimentação correcta e fazem exercício regularmente.

outra e, se uma delas é difícil de controlar, a outra costuma ser muito mais fácil. A investigação da forma como a genética afecta o corpo e a mente indica à ciência quais os factores não-genéticos importantes e como alterá-los.

As mulheres geneticamente predispostas a ter cancro da mama podem ser submetidas a rastreio frequente e os indivíduos com predisposição para a diabetes têm a possibilidade de evitar regimes alimentares que agravem esse risco genético. Haverá ainda oportunidades para intervenções direccionadas, concebidas a partir do conhecimento dos genes de cada indivíduo. O autismo ou a dislexia podem ser divididos em subtipos genéticos e os programas escolares adaptados a estes diferentes subtipos. Por outro lado, também a concepção de fármacos levaria à alteração do ambiente bioquímico em que os genes da assunção do risco actuam. Na era genómica, todas estas abordagens, incluídas talvez na designação genérica de «engenharia ambiental», irão muitas vezes sobrepor-se à engenharia genética e à terapia génica.

A normalidade da maioria dos genes causadores de doenças comuns não significa que se devem baixar os braços. Através da identificação desses genes, a ciência poderá investigar doenças comuns de uma perspectiva mais fundamentada, fazendo jus ao lema de que «conhecimento é poder».

## a ideia resumida

**A variação genética é um continuum**

# Glossário

**ADN** Ácido desoxirribonucleico, molécula que contém as informações genéticas da maioria das formas de vida. A estrutura do ADN é em dupla hélice.

**ADN lixo** ADN que não codifica proteínas. No entanto, uma grande parte dele é transcrita para o ARN e regula a expressão génica.

**ADN recombinante** Sequência de ADN artificial obtida por engenharia genética, utilizada com frequência para a produção de fármacos a partir de bactérias.

**Alelo** Forma alternativa de um gene. Cada indivíduo tem geralmente 2 alelos de cada gene, que podem ser diferentes.

**Aminoácido** Molécula a partir da qual se constroem as proteínas. Os seres vivos utilizam 20 aminoácidos diferentes, cujas instruções são transportadas por codões ou tripletos de ADN e ARN.

**ARN** Ácido ribonucleico, substância química «prima» do ADN; geralmente composto de uma cadeia simples, transporta mensagens genéticas dentro das células.

**ARN de interferência (ARNi)** Processo de silenciamento da expressão de determinadas proteínas por parte de pequenas moléculas de ARN.

**ARN mensageiro (ARNm)** Molécula adaptadora para a qual o ADN codificante de uma proteína é transcrito e que transporta a informação necessária à síntese de uma proteína.

**Autossoma** Cromossoma não sexual que tem sempre um par correspondente. Os seres humanos têm 22 pares de autossomas.

**Bacteriófago** vd. fago

***Caenorhabditis elegans*** – Espécie de nemátodo microscópico usado com frequência na investigação genética.

**Carácter mendeliano** Característica transmitida por simples genes dominantes ou recessivos.

**Célula estaminal** Célula indiferenciada que tem o potencial de originar vários tipos de tecidos. As mais versáteis são as células estaminais embrionárias, que podem dar origem a qualquer tipo de célula.

**Célula germinativa** Célula adulta que dá origem aos gâmetas.

**Célula somática** Célula cujo núcleo se pode apenas dividir por mitose; este tipo de célula inclui todas as células especializadas, à excepção das células germinativas, os gâmetas e as células estaminais indiferenciadas.

**Centrómero** Estrutura central que une os braços longos e curtos de um cromossoma.

**Clone** 1. Fragmento de ADN reproduzido numa bactéria para estudo ou sequenciação.

2. Organismo criado por replicação do ADN nuclear de um organismo adulto, geralmente obtido através da transferência nuclear da célula somática.

**Codão (tripleto)** Sequência de 3 nucleótidos pertencentes ao ADN ou ARN que codifica um aminoácido.

**Cromatina** Complexo de ADN e histonas que compõem os cromossomas. A cromatina pode ser modificada para alterar a expressão génica.

**Cromossoma** Cadeia de ADN que contém genes e outras informações genéticas. Os seres humanos têm 46 cromossomas constituídos por 22 pares de autossomas e 2 cromossomas sexuais.

**Cromossoma sexual** Cromossoma que determina o sexo de um organismo; por exemplo, os cromossomas X e Y nos seres humanos. O genótipo XX é feminino e o XY é masculino.

**Deriva genética** Processo evolutivo pelo qual certos genes podem fixar-se ou eliminar-se de uma população, sem ser por selecção natural.

**Diagnóstico Genético Pré-implantatório, Pré-implantacional ou de Pré-implantação (DGPI)** Técnica pela qual uma célula única é removida do embrião fertilizado *in vitro*, utilizada para detecção de genes ou cromossomas portadores de doenças génicas.

**Dominante** Alelo que se expressa sempre, mesmo quando difere dos outros alelos, como nos heterozigotos.

***Drosophila melanogaster*** Espécie de mosca-do-vinagre, usada geralmente na investigação genética.

**Dupla hélice** vd. ADN.

**Enzima** Forma especializada de proteína, que catalisa uma reacção química no organismo.

**Enzima de restrição** Elemento que corta o ADN sempre que aparece uma sequência específica; em engenharia genética é utilizado com frequência como "tesoura molecular".

**Epigenética** Fenómeno pelo qual as modificações químicas do ADN e cromatina alteram a expressão génica, sem mudar o código genético propriamente dito.

**Estudo de associação do genoma total** Técnica de detecção de genes com efeito ligeiro em doenças e outros fenótipos.

**Estudo de gémeos** Ferramenta usual na investigação genética; estudo comparativo de gémeos verdadeiros, que partilham o ADN na íntegra, e de falsos gémeos, que apenas têm em comum metade do ADN.

**Exão/exões** Unidade(s) dentro dos genes que contêm informação codificante de proteína. Aparecem intercalados com intrões.

**Expressão génica** Processo pelo qual a expressão do gene é activada ou reprimida.

**Fago (bacteriófago)** Um tipo de vírus que infecta as bactérias, usado com frequência na investigação genética.

**Farmacogenómica** Ciência que estuda a prescrição de fármacos de acordo com o perfil genético do doente.

**Fenótipo** Característica observável de um indivíduo, que pode ser influenciada quer por factores hereditários quer pelas condições do meio ambiente.

**Fertilização *in vitro* (FIV)** Reprodução assistida em que os óvulos são recolhidos a partir dos ovários, sendo de seguida fecundados com espermatozóides em meio laboratorial. Os embriões assim obtidos são posteriormente transferidos para o útero.

**Gâmeta** Célula haplóide, ou seja, que contém apenas metade da informação genética de um indivíduo. Nos seres humanos, os gâmetas são os espermatozóides e óvulos, contendo cada um 23 cromossomas não emparelhados; célula reprodutiva.

**Gene** Unidade fundamental da hereditariedade. Embora geralmente entendido como uma porção de ADN que codifica uma proteína, a definição tornou-se mais abrangente, passando a incluir o ADN que contém outras informações genéticas.

**Gene *imprinted*, gene marcado** Gene marcado de acordo com a origem materna ou paterna.

**Genética comportamental** O estudo de factores genéticos que afectam características não médicas como a inteligência e a personalidade.

**Genoma** Totalidade da informação genética presente num organismo.

**Genótipo** Perfil genético de cada ser vivo, que pode referir-se a um ou vários alelos.

**Haplótipo** Sequência de um cromossoma que tende a permanecer intacta durante a recombinação. Os blocos de haplótipos são responsáveis pela ligação genética.

**Herdabilidade** Medida percentual ou decimal da constribuição da herança na variabilidade de cada fenótipo.

**Heterozigoto (heterozigótico, adj.)** Indivíduo com dois alelos diferentes de um gene específico ou sequência de ADN.

**Homozigoto (homozigótico, adj.)** Indivíduo com dois alelos idênticos de um gene específico ou sequência de ADN.

**Impressão digital genética** (também denominado ADN *fingerprint*) Sequências de bases repetitivas do ADN que permitem identificar cada indivíduo tendo em conta as propriedades únicas do seu ADN. Técnica aplicada na ciência forense

**Intrão/intrões** Sequência de ADN transcrito não codificante. Os intrões situam-se nos genes e separam os exões.

**Ligação (*linkage*)** Fenómeno por meio do qual determinados alelos são tendencialmente herdados em conjunto por se encontrarem perto uns dos outros.

**Meiose** Processo de divisão celular por meio do qual as células germinativas criam gâmetas. As células produzidas por meiose contêm apenas metade da informação genética do indivíduo. Durante a meiose ocorre a recombinação.

**Metilação** Processo pelo qual o ADN é quimicamente modificado, muitas vezes associado ao silenciamento da expressão génica. Importante para a epigenética e *imprinting*.

**Mitocôndria** Estrutura celular situada fora do núcleo, gerador de energia e que contém ADN. As mitocôndrias são sempre transmitidas pela mãe e o ADN mitocondrial é útil na determinação da linhagem materna.

**Mitose** Processo normal de divisão celular pelo qual uma célula copia o

seu próprio material genético dividindo-se em seguida em células-filhas que contêm o mesmo ADN da célula-mãe, exceptuando eventuais mutações aleatórias.

**Mutação** Processo de alteração da sequência do ADN pela substituição de uma base por outra. Pode ocorrer aleatoriamente devido a erros de replicação ou danos provenientes da exposição à radiação ou produtos químicos.

**Núcleo** Estrutura celular que contém os cromossomas e a maior parte do ADN de um organismo. Os organismos com núcleo denominam-se eucariotas.

**Nucleótido (base)** Uma das quatro «letras» do ADN ou ARN em que está escrito o código genético. Os nucléotidos do ADN são a adenina (A), a citosina (C), a guanina (G) e a timina (T). No ARN, o uracilo (U) substitui a timina.

**Oncogene** Gene que, quando mutado, pode favorecer a divisão celular descontrolada e o cancro.

**Par de bases** Par de bases complementares ou nucleótidos (A e T ou C e G).

***Pharming*** Expressão coloquial usada na indústria farmacêutica e em medicina para designar os produtos feitos a partir de animais geneticamente modificados.

**Plasmídeo** Anel de ADN bacteriano não cromossómico, usado com frequência na engenharia genética.

**Polimorfismo pontual (SNP)** Ponto em que o código genético varia de indivíduo para indivíduo por uma base; forma comum da variação genética.

**Projecto de *HapMap*** Mapa de haplótipos de quatro grupos étnicos, muito utilizado actualmente na investigação genética.

**Proteína** Composto orgânico de elevada massa molecular, constituído por uma longa cadeia de aminoácidos. Muitas proteínas são enzimas que catalisam as reacções químicas celulares. Outras são estruturais, como o colagénio.

**Recessivo** Alelo que só é expresso na presença de duas cópias, nos homozigotos.

**Recombinação (*crossing-over*)** Processo que ocorre durante a meiose, pelo qual há troca de material genético nos cromossomas.

**Região reguladora** Sequência de ADN que altera a actividade de outras sequências de ADN.

**Replicação** Duplicação das moléculas de ADN efectuada quando o «fecho éclair» (a dupla cadeia) da dupla hélice de ADN se «abre».

**Ribossoma** Estrutura celular composta por ARN associado a proteínas que utiliza as instruções do ARN mensageiro na produção de proteínas.

**Selecção natural** Principal processo de evolução, pelo qual os organismos que sofrem mutações benéficas são mais bem sucedidos em termos reprodutivos.

**Sequenciação** Método de leitura do código de um gene ou de genomas de todas as espécies.

***Splicing* (processamento por…)** Processo pelo qual os intrões são removidos do ARN mensageiro antes da tradução em proteínas.

**SRY** Gene que determina o sexo masculino e se encontra no cromossoma Y.

**Supressor tumoral ou de tumores** Gene que identifica mutações potencialmente cancerígenas induzindo o suicídio das células. A sua mutação em tumores ocorre com frequência.

**Telómero** Estrutura de ADN repetitiva que se encontra nas extremidades dos cromossomas, protegendo-as de danos decorrentes da replicação e divisão celular.

**Terapia génica** Técnica médica que consiste na inserção de um vírus modificado geneticamente num organismo, de modo a corrigir defeito genético causador de doença.

**Tradução** Processo pelo qual o ARN mensageiro é utilizado para produzir proteínas.

**Transcrição** Processo pelo qual o ADN é copiado em ARN para sintetizar proteínas e regular a expressão génica.

**Transferência nuclear da célula somática (TNCS)** Técnica de clonagem através da qual se faz a transferência do núcleo de uma célula somática para um óvulo cujo núcleo foi removido.

**Variação do número de cópias** Duplicação ou eliminação de sequências de ADN que podem diferir de indivíduo para indivíduo.

# Índice remissivo


**A**
ADN 36-39, 46, 204
  dupla hélice 32-35
  lixo 53-55, 125, 139, 180-183, 190, 193, 204
  recombinante 41-3, 128, 134, 204
África 96-103
alcaptonúria 28-29
alelo 9-10, 18-19, 71, 74, 202, 204
Alzheimer (doença de) 110, 134, 158, 174, 187
aminoácido 36-9, 44, 69, 204
Anderson, French 152
anemia falciforme 72, 74-75, 99, 143, 174
ARN 36-39, 183, 192-195, 204, 206
ARN de interferência 194, 204
ARNm *vd.* ARN mensageiro
ARN mensageiro 37-39, 193-194, 204, 206
Asilomar, conferência de 42
Asperger (síndrome de) 201
ASPM 95
*Australopithecus afarensis* 101
autismo 73, 201
autossoma 13-15, 204
Avery, Oswald 30
**B**
bacteriófago 31, 41-42, 204-205
Baron-Cohen, Simon 110-111
bases (pares de) 34-35, 206
Beadle, George 29
Berg, Paul 42, 44, 84
bioética 90-91
biologia evolutiva do desenvolvimento 136-139
Boyer, Herbert 42-44
BRAF 82-83
BRCA1 e BRCA2 73, 156-157, 176, 178-179
Brenner, Sydney 48
**C**
*Caenorhabditis elegans* 52, 135, 204
cancro 74-75, 80-83, 142
  da mama 72-73, 82, 156, 176, 203
  leucemia 154, 161
Caspi, Avshalom 70-71
Celera 49-51, 179
célula estaminal embrionária 140--146
célula estaminal pluripotente induzida 143
célula germinativa 153, 169, 204
célula somática 144-145, 147, 150, 153, 204
centrómero 54, 181, 204
CEPi *vd.* célula estaminal pluripotente induzida
Chargaff, Erwin 34
chimpanzé 14, 54, 85, 103
Clinton, Bill 51, 125, 179
clone 144-151, 204
codão 39, 204
*cohanim* 104-105
Cohen, Stanley 42
Collins, Francis 160
Conselho de Nuffield sobre Bioética 179
coorte de Dunedin 70-71
Crick, Francis 32-34, 36-39
cromatina 13, 189-190, 204
cromossoma 12-15, 25-26, 104-15, 166, 204, 206
cromossoma X (doenças ligadas ao) 164-166
*crossing over vd.* recombinação
**D**
Darwin, Charles 4-8, 11, 16-17, 57--58, 97, 100
  *A Origem das Espécies* 6-8, 57
  *A Descendência do Homem* 7, 97, 100
Dawkins, Richard 60-63, 67
  *O Gene Egoísta* 60-63
de Vries, Hugo 11-12
deriva genética 18-20, 204
DGPI *vd.* diagnóstico genético pré-implantação
diabetes 75, 203
diagnóstico genético pré-implantação 165-167, 204
diplóide 25
distrofia muscular de Duchenne 15, 74, 112
Dolly, ovelha 144-145, 150
dopagem genética 155
Down (síndrome de) 13
*Drosophila melanogaster* 14-15, 204
Dulbecco, Renato 48
**E**
efeito de Flynn 94-95
ENCODE 182-183
engenharia genética 40-43, 132--135, 169
enzima 29-30, 35, 40-41, 204, 206
enzima de restrição *vd.* enzima
epigenética 188-191, 205
CEE *vd.* célula estaminal embrionária
especiação 19
espermatozóide 13-14, 24-26, 108--109, 113, 117-118
estatura 89, 95
estudo de associação do genoma total 77-79, 205
eugenia 57-59
evolução 4-7, 16-19, 60-63
  cor da pele 98-99
  doença 84-87
  homossexual 120-123
  humana 100-103
exão 38, 53, 205
expressão génica 55, 183, 192--194, 204
**F**
fago *vd.* bacteriófago
farmacogenómica 160-163, 205
fenilcetonúria 69-70, 157, 162
fenótipo 8-14, 205
fertilização *in vitro* 109, 113, 164--167, 205
FIV *vd.* fertilização *in vitro*
FOXP2 54, 103
Franklin, Rosalind 33-34
**G**
Galton, Francis 58-59
gâmeta 13, 24-26, 118, 205
Garrod, Archibald 28-29
gémeo(s) 70, 89-90, 150-151, 205
GenBank 50-51
genealogia 47, 104-107
Genetic Information Non-Discrimination Act 173
genética comportamental 88-91, 205
genoma 44-55, 159, 180-187, 196--199, 205
genótipo 13, 205
GINA *vd.* Genetic Information Non--Discrimination Act
Goodfellow, Peter 109
Gould, Stephen Jay 66
Greenpeace 22,130
grupo sanguíneo (humano) 10
**H**
Hamer, Dean 120-121
haplóide 25
haplótipo 26, 78, 205
Harris, John 150,170-171
hemofilia 50, 72, 74
HER-2 82,163
herdabilidade 89-90, 93, 205
hereditariedade mendeliana 9,16
heterozigoto, heterozigótico 9-10, 74-75, 205
*Homo sapiens* 98, 100-102, 200
homossexualidade 120-123
homozigoto, homozigótico 9-10,74--75, 205
Hood, Leroy 46
Huntington (doença de) 9, 11, 72--74, 76-77, 157-158, 175
Huxley, Aldous 168
Huxley, Thomas Henry 4, 5
Hwang, Woo-Suk 146
**I**
ICSI *vd.* injecção intracitoplasmática
impressão digital genética 124--127, 205
*imprinting* 117-118, 150
imunodeficiência 113, 152-153
inibidor selectivo da recaptação da serotonina (SSRI) 161-162
injecção intracitoplasmática 113
insulina 43, 54
inteligência 92-98
intrão 38, 53, 193, 205
investigação das células germinativas *vd.* célula germinativa
**J**
Jeffreys, Alec 124-125
**L**
Lamarck, Jean-Baptiste 6
LCN, 127
Lewontin, Richard 67
ligação 15, 26, 77, 205
*linkage vd.* ligação
Locke, John 64
Lovell-Badge, Robin 109
Lysenko, Trofim 6, 21
**M**
MAOA 71
Marx, Karl 65
Mead, Margaret 65
meiose 25-27, 108, 113, 205
memória genética 189
meme 61
Mendel, Gregor 8-19
metilação 117, 144, 189-191, 205
*microchip* (de gene de ADN) 78, 185
Miescher, Friedrich 30, 192
mitocôndria 47, 151, 205
mitose 25, 205-206
Mobley, Stephen 91
moderna síntese evolutiva 16, 19--20
modificação genética 22, 128-135
Moffitt, Terrie 70-71
Monod, Jacques 36-37
Morgan, Thomas Hunt, 12-15, 17, 20
mosca-do-vinagre *vd. Drosophila melanogaster*
mosquito (geneticamente modificado) 133
MRSA *vd. Staphylococcus aureus* resistente à meticilina
Muller, Hermann 20-3, 27, 128
mutação 16-23, 27, 29, 73-74, 81--83, 206
**N**
natureza e factores ambientais 56--71
Neandertal 101
nemátodo *vd. Caenorhabditis elegans*
Nirenberg, Marshall 36, 38
núcleo 12-13, 144-146,151, 206
nucleótido 31, 206
nutrigenómica 162
**O**
OMIM (*Online Mendelian Inheritance In Man*) 9
oncogene 81-82, 206
óvulos 13-14, 24-25, 108, 117-118, 144, 146-147, 195

**P**
Paley, William 5-6
patente (de genes) 50, 176-179
Pauling, Linus 23, 33-34
Pavlov, Ivan 65
PCR – reacção de polimerização em cadeia, 125-126
*pharming* 134-135, 206
Pinker, Steven 63
PKU *vd.* fenilcetonúria
plasmídeo 42-43, 86, 206
Plomin, Robert 93-94, 202
polimorfismo pontual 55, 77, 158, 184, 206
Prader-Willi (síndrome de) 116-117
Prémio Nobel 23, 33, 45, 84, 126, 133, 178, 194
Projecto de HapMap 78, 99, 185, 206
Projecto de Sequenciação do Genoma Humano (Human Genome Project) 47-51, 180, 186
Projecto do Epigenoma Humano (Human Epigenome Project) 191
Projecto dos 1000 Genomas 79
Projecto Genográfico (Genographic Project) 106
proteína 28-31, 37-39, 52-55, 193-195, 206
psicologia evolutiva 63
**Q**
QI 92-95, 97-98
**R**
raça 96-99
radiação 21-23
raios X 21-23,33-34
recombinação 24-27, 105-106, 113--114, 206
replicação 35, 185, 206
reprodução 24-27
ribossoma 38-39, 206
roda dentada de Muller 27, 113--115
Rutter, Michael 72
**S**
Sanger, Fred 45-47
seguradora 172-175
selecção natural 4-7, 16-19, 206
sequenciação 44-50, 206
SIDA *vd.* VIH
Smith, Hamilton 41, 44
SNP *vd.* polimorfismo pontual
*splicing* 38, 53, 206
SRY 108-111, 114-115, 206
*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina 86-87
Sulston, John 51-52, 56, 173, 178
supressor tumoral ou de tumores 81-82, 190, 206
**T**
Tatum, Edward 29, 53
Tay-Sachs (doença de) 157
telómero 81, 206
teoria da Eva Negra 100-102
terapia génica 152-155, 202-203, 206
Thomson, Jamie 141, 143, 177
traça ou mariposa de Manchester 18
tradução 37, 206
transcrição 37, 139, 190, 206
transcriptase reversa 41, 86
transhumanismo 170
**V**
variação do número de cópias 184--187, 206
Venter, Craig 47, 49-52, 56-57, 196--199
vida artificial 196-199
VIH 84-86
**W**
Wallace, Alfred Russel 7
Watson, James 32-34, 49, 96-97, 159, 178, 192
Wilberforce, Samuel 5
Wilkins, Maurice 33-34
Wilson, Edward O. 66-67
**Y**
Yamanaka, Shinya 143

Título: *50 Ideias de Genética Que Precisa mesmo de Saber*
Título original: *50 Genetics Ideas You really Need to Know*
© Mark Henderson, 2008
Published by arrangement with Quercus Publishing PLC (UK)
© Publicações Dom Quixote, 2011
Revisão: Teresa Martins e Jorge Silva

Adaptação da capa: Transfigura.design
Paginação: www.8551120.com

1.ª edição: Agosto de 2011

ISBN: 9789722048606
Reservados todos os direitos

Publicações D. Quixote
Uma editora do Grupo Leya
Rua Cidade de Córdova, n.º 2
2610-038 Alfragide – Portugal
www.dquixote.pt
www.leya.com